Aus der medizinischen Klinik
(Vorstand: Prof. Dr. Greving) der Universität Erlangen

Pathologie und Klinik der in den Liquor metastasierenden Gliome

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

August Kindler

aus Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 7. 1936

Nürnberg 1936
Buchdruckerei Fritz Osterchrist, Nürnberg

Referent: Prof. Dr. Greving

Dekan: Prof. Dr. Jamin

Einteilung.

A) Einleitung

B) Pathologie

I. Abgrenzung

1. Historisches zur Metastasenfrage
2. Historisches zur Frage der Metastasenausbreitung auf dem Liquorweg
3. Metastase oder primäre Multiplizität?
4. Metastase und diffuse Sarkomatose bzw. Gliomatose der Meningen

II. Spezielle Pathogenese

1. Liquor
   a) Zellstudien im Liquor
   b) Dynamik des Liquors
      α) Ausbreitungsweg der Metastasen
      β) Ausbreitungsrichtung der Metastasen
2. Blutlymphweg
3. Nervenweg

III. Spezielle Histogenese

Einteilung nach histologischen Gesichtspunkten

Welche Arten von Gliomen metastasieren?

1. Medulloblastom
   a) allgemein
   b) histologisch
2. Glioblastoma multiforme
3. Astrozytom
4. Oligodendrogliom
5. Ependymom
6. Papillom

IV. Die Metastasen der Gliome

1. Erscheinungsformen der Metastasen
   a) makroskopisch
   b) mikroskopisch
2. Zustandekommen der Metastasen
   a) spontan
      α) durch Strömung des Liquors
      β) durch Hydrocephalus
      γ) durch Absinken der Zellen der Schwerkraft nach
   b) artefiziell
      α) nach Hirnpunktion
      β) nach Operation
      γ) nach Trauma?

Klinik

I. Erkennen der Metastasen

1. Blutbild
2. Liquordiagnostik durch Ventrikelpunktion und Lumbalpunktion
   a) Protein
   b) Nachweis der Tumorzellen
   c) Ventrikulographie
3. Klinische Anzeichen; plötzliches Auftreten von Symptomen, die zum ursprünglichen Tumorsitz nicht passen
   a) Polyurie
   b) Ischias
   c) Glykosurie und Diabetes insipidus
   d) Magenblutung und Magengeschwür

II. Kann Metastase den Primärtumor überdecken und zu falschem chirurgischem Eingreifen führen?

III. Darstellung von sechs Fällen metastasierender Gliome

Epikrise

C) Zusammenfassung

Metastasen der sogenannten bösartigen Geschwülste, der Karzinome nd Sarkome, sind oft Gegenstand eingehender Beschreibungen gewesen; uch die relativ seltenen Fälle, wo diese Geschwülste entweder primär von nzelnen Teilen des Zentralnervensystems ausgehen oder aus anderen)rganen in dieses Implantate setzen, haben oft zu Veröffentlichungen ngeregt. Daß die Metastasenfrage bei den Tumoren der spezifischen Stützsubstanz des Gehirns, der Glia, bisher besonders in der deutsch-prachigen Literatur so wenig gewürdigt wurde, mag vor allem darin inen Grund haben, daß die klassischen Lehrer der Geschwulstforschung as Gliom als pathologische Einheit ohne feinere Differenzierung auf-efaßt wissen wollten und deshalb besonders auf Grund von Borst's Glioma sarkomatodes" jede bei den „häufigen Mischformen" be-bachtete Metastase auf Konto des sarkomähnlichen Verhaltens gesetzt urde. Die vorliegende Arbeit will auf der Grundlage, die die Amerikaner Bailey und Cushing mit ihrer auf histologischen Methoden auf-ebauten Einteilung der Gliome geschaffen haben — ihre Klassifikation heint sich mehr und mehr durchzusetzen — eine ausführliche Darstellung er Metastasenfrage bei den Gliomen geben, d. h. es sollen nach Be-prechung der pathologischen und histologischen Voraussetzungen die linischen Gesichtspunkte gewürdigt und nach Darlegung der Möglich-eiten des Zustandekommens und des Erkennens der Metastasen einige lbstbeobachtete Fälle besprochen werden.

Bevor Bailey und Cushing [1] in ihrer Monographie von 1926 en von ihnen „Medulloblastom" genannten Typus des Glioms als inzige Metastasen bildende Form dieser Geschwulstart festsetzen, spricht och 1922 Forster [2] den Gliomen die Ausbreitungsweise durch Metastasen ab. Die grundlegenden Werke über Nervenkrankheiten bzw. Geschwülste erwähnen wenig oder gar nichts; als einziger bringt Borst [3] in seiner Geschwulstlehre schon in der Ausgabe von 1902 inen Fall eines metastasierenden Glioms. Er setzt fest, daß Metastasen ei Gliomen etwas äußerst seltenes seien; der von ihm zitierte Fall Stroebe behandelt ein erweichendes Gliom mit regionärem Meta-asenknoten, expansiv wachsend, zellreich, mit vielen Kernteilungsfiguren. Die Ausgabe von 1913 von Oppenheims [4] Lehrbuch der Nerven-rankheiten weiß über metastatische Tumoraussaat bei Gliomen nichts u berichten, ebenso verwundert, daß später noch, 1932, nicht einmal Goldstein-Cohn's [5] Diagnostik der Hirngeschwülste, die aus-ührlich auf den Nachweis von Tumorzellen im Liquor eingeht, die Metastasenfrage auch nur anschneidet.

Wenn der Liquorweg, wie im folgenden genau besprochen werden soll, für die Ausbildung von Metastasen eine Hauptstraße darstellt, so war es 1924 zuerst Kono [6], der bei einem primären Karzinom des Plexus chorioideus des linken Seitenventrikels die „Strömung" der Cerebrospinalflüssigkeit für den Transport der Tumorzellen in die Subarachnoidalräume verantwortlich machte; ihm folgt 1925 Berblinger [7], der bei einem malignen Pinealom Implantate an den Nervenwurzeln des Lendenmarks bzw. der Cauda equina, entstanden durch Eindringen von Geschwulstzellen in den Liquor, beschreibt. Einen weiteren Beitrag zur Frage der Geschwulstmetastasierung auf dem Liquorweg liefert 1928 Nedelmann [8], der seinerseits wieder die Autoren Pette [9], Grund [10], Bielschowsky und Unger [11] mit Arbeiten über das gleiche Thema zitiert. Mit Ausnahme von Grund [10], der insbesondere die Gliosarkome — nach Cushing [1] mit Implantaten von Medulloblastomen identisch — beschreibt, handelt es sich bei allen Fällen um die früher einzig als maligne angesehenen Geschwulstformen der Karzinome und Sarkome, doch erheben sich wohl keine Bedenken dagegen, auch für die Gliommetastasen den Liquorweg als Ausbreitungsweg in Anspruch zu nehmen, wie auch bei den neueren, besonders den angelsächsischen Autoren, immer wieder auf seine Wichtigkeit hingewiesen wird.

Es ist vor allem Hosoi [12], der in einer kritischen Betrachtung über multiple Gliome des Gehirns einer primären Multiplizität vor einer Metastasierung den Vorzug geben zu müssen glaubt. Abgesehen davon, daß er eine ganze Reihe von Fällen angibt, die von namhaften Autoren als Metastasen bezeichnet werden, gibt er selbst zu, daß „im Gegensatz zu solitären Gliomen multiple Gliome als selten erkannt worden sind", seltener jedenfalls als solche mit Metastasen, deren Häufigkeit unter dem Eindruck des Gliosarkoms und des Glioma sarkomatodes offenbar früher weit unterschätzt worden ist. Schuberth [13] rechnet auch in Fällen, wo man keinen Primärtumor fand, immer mit der Möglichkeit, daß ein solcher übersehen wurde, oder nicht genügend hervortrat, besonders in Fällen, wo erst das Mikroskop die Infiltration gezeigt hat. Ob der Primärtumor durch irgend einen Umstand, sei es durch operativen Eingriff oder vielleicht durch autogene Heilung nicht sogar einschmelzen kann, so daß er bei der Obduktion nicht mehr als solcher erkennbar ist, sei hier nicht entschieden; jedenfalls beschreibt schon Oppenheim [4] einen Fall (Binswanger), wo nach ergebnisloser Operation Besserung eintrat und die Obduktion ein geschrumpftes Gliom ergab. Zur Frage der multiplen primären Geschwülste geben Goriainowa und Schabad [14] Prozentzahlen an, die die große Seltenheit der multiplen Tumoren überhaupt beweisen; so finden sich unter 1238 bösartigen 23 multiple bösartige, eine Multiplizität der primären sowohl gutartigen

ie auch bösartigen Geſchwülſte wurde in 11% ſämtlicher Geſchwulſt-
älle, die natürlich zu einem ganz geringen Prozentſatz Gliome aus-
nachen dürften, notiert. Hoſoi [12] geht ſoweit, zugunſten der
rimären Multiplizität, den Gliomen eine Metaſtaſierungsfähigkeit
bzuſprechen, wenn ſie nicht mit ihrem Geſchwulſtgewebe im Liquor „ge-
adet", alſo nicht in einen der Ventrikel eingedrungen ſind; Pette [9]
eiſt darauf hin, daß neben dem Liquorweg auch entlang der Nerven-
heiden eine Metaſtaſierung in Frage kommt, wie denn auch der Blut-
ymphweg ſchließlich in Betracht gezogen werden kann. Bilello und
Nontanini [15] heben in ihrer Arbeit über Multiplizität von
nalignen Geſchwülſten bei demſelben Individuum die Schwierigkeit einer
athogenetiſchen Erklärung dieſes Phänomens hervor und ſprechen von
onſtitutioneller Dispoſition, die durch chroniſche Reize verſchiedener Art
u verſchiedenen Wachstumsarten angeregt würde; wenn es erlaubt iſt,
ieſe Hypotheſe auf die malignen Gliome auszudehnen, ſo iſt zu ſagen,
aß eine Tumorausſaat, die auf einem der drei genannten Wege erfolgt,
och wohl einen größeren Satz von Wahrſcheinlichkeit für ſich hat. Es
ei deshalb nicht beſtritten, daß eine primäre Multiplizität beſtehen kann;
ervorgehoben ſei nur das relative Ueberwiegen der metaſtaſierenden vor
en multiplen Gliomen und die beſſere Erklärungsmöglichkeit der Meta-
aſierung in pathologiſcher Hinſicht.
Es mag im Zuſammenhang mit der Frage der primären Multiplizität
uffallen, daß gerade in Fällen von diffuſer Sarkomatoſis und Glioma-
oſis der Meningen die Entſcheidung zwiſchen multiplem Auftreten des
Geſchwulſtknotens und einer metaſtatiſchen Tumorausſaat die größten
Schwierigkeiten bot, beſonders in den Fällen, die einen erkennbaren
Primärtumor vermiſſen ließen. Cuſhings [1] Satz, daß die Medullo-
laſtome häufig durch Implantation in die Subarachnoidalräume des
Rückenmarks ausgeſät würden, dort als kleine rundzellige Geſchwülſte
mponierten und nach Verluſt ihrer urſprünglichen baulichen Anordnung
ewöhnlich als Sarkomatoſe der Meningen beſchrieben worden ſeien,
ntſcheidet die Frage wohl größtenteils zugunſten einer Metaſtaſierung.
lehnlicher Auffaſſung iſt Wohlwill [16], der im Gegenſatz zu
Niſhii [17] die ektodermale Geneſe dieſer Geſchwülſte betont, ſowie
Cairns und Ruſſell [18], die bei Gliommetaſtaſen in den Lepto-
neningen lokale Proliferation des zuſammenhängenden Gewebes mit
Vermehrung der Retikulumfaſern bemerkten und feſtſtellten, daß dieſe
Züge früher als der ſogen. „primären Sarkomatoſis" der Meningen zu-
gehörig erachtet wurden. Iſt der medulläre Urſprung dieſer „Meningeal-
ſarkome" ſichergeſtellt, ſo dürfen auch die von Grund [10], Schu-
berth [13] und Löwenberg [19] geſchilderten Schwierigkeiten der
Abgrenzung Sarkom, Glioma ſarkomatodes und diffuſe Gliomatoſe
etwas bereinigt werden. Schuberth [13] iſt es auch, der in allen

seinen Fällen von diffuser Gliomatosis einen Primärtumor beobachtete und also geneigt ist, diese „als eine diffuse Metastasierung eines sarkomatösen Glioms“ (Glioma sarkomatodes = Gliosarkom = Spongioblastom / Globus und Strauß / = Glioblastoma multiforme / Bailey / cf. später!) aufzufassen, wohingegen er in seinen 23 Fällen diffuser Sarkomatose keinen primären Tumor entdeckte; doch erhellt die Unsicherheit der Klassifikation ohne weiteres daraus, daß (! 1924) zwar Ford und Firor [20] die Notwendigkeit, Gliafäden in den fraglichen Geschwülsten durch spezifische Färbemethoden nachzuweisen, betonten, daß jedoch nach Löwenberg [19]: Borst, Stumpf und andere diesen Nachweis als nicht notwendig erachteten. Interessant, daß Grund [10] bereits 1906 in einer Abhandlung über die diffuse Ausbreitung maligner Tumoren einer primären Multiplizität bei den Gliosarkomen entgegentritt und eine Ausbreitungsweise, wie sie allen malignen Geschwülsten in den weichen Häuten eigentümlich sei, befürwortet, wie der gleiche Autor auch darauf hinweist, daß sich unter den Fällen primärer Sarkome des Zentralnervensystems noch einzelne verbergen können, die tatsächlich von der Glia ihren Ausgang nehmen. Daß die Metastase auf Grund all dieser Fälle, die größtenteils nicht nachuntersucht wurden oder werden konnten, eine größere Verbreitung besitzt, als sie vielleicht auch von Bailey und Cushing [1] angenommen wird, mag zusammenfassend am Rand bemerkt sein.

Daß als Ausbreitungsweg der Metastasen der Liquorweg von vorherrschender Bedeutung ist, wird von allen Autoren, die über Hirngeschwülste geschrieben haben, übereinstimmend betont. Voraussetzung für eine solche Verbreitungsweise ist, daß der Tumor entweder in den Hirnkammern selbst entsteht, bzw. von deren Ependym ausgeht, oder von irgendwelchen Teilen des Gehirns her in infiltrierendem Wachstum in die Hirnkammern oder die Subarachnoidalräume durchbricht. Spontan oder durch irgendeine äußere Einwirkung lösen sich von der Tumormasse Zellen, die in der Flüssigkeit suspendiert, entweder im Gehirn selbst oder in anderen Organen, besonders im Rückenmark Implantate setzen können.

Obwohl immer wieder hervorgehoben wird, wie selten der Nachweis von Tumorzellen im Liquor geglückt sei und wie wichtig er sowohl für die allgemeine Diagnose „Hirntumor“, wie dessen histologische Zusammensetzung und Lokalisation ist, ergibt sich aus dem Studium der Literatur doch eine ganze Reihe von Fällen, wo diese Feststellung positive Schlüsse ermöglichte. Fischer [21] schuldigt für den seltenen Befund die mangelnde Methodik an und hat tatsächlich allein in neun Fällen intraduraler extramedullärer Tumoren nicht nur große, auch in den Zählkammern unterscheidbare, sondern auch kleinere Zellen gefunden, die sich durch den oft sechseckigen Plasmaleib und den bläschenförmigen, oft

etwas gelappten Kern als solche erwiesen. Der Nachweis gelang ihm dadurch, daß er je 1 ccm Liquor 1 Tropfen Formol zu Fixierung zusetzte und das Zentrifugat mit Hämatoxylin-Eosin färbte. Emanuel [22] sprach vor der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten von den Schwierigkeiten, die zuletzt als Tumorzellen erkannte Gebilde im Liquor bei einem durch Operation verifizierten Endotheliom wegen ihrer starken Formveränderung boten. Diese Zellen waren in Größe und Form etwa abgestorbenen, verformten Plattenepithelien oder komprimierten epithelialen Hornschuppen ähnlich, konnten aber durch Vergleich mit Schnitten aus dem Tumorgewebe als den länglichen Zellen der Geschwulst sehr ähnlich und so als Tumorzellen bezeichnet werden. Die besten Erfolge in dieser Hinsicht hat Creutzfeld [5] aufzuweisen, der unter 219 hirnpunktierten Fällen durch Untersuchung der Punktionszylinder 71 mal Geschwulstgewebe, 8 mal Cysten, 3 mal Abszesse, 27 mal Randreaktionen, 8 mal gliomatöse Randgebiete fand. Unter 135 Nachprüfungen ergaben sich 99 Bestätigungen und 36 Abweichungen, also immerhin 73,4% zutreffender Befunde. Der Amerikaner Alpers [23] bestreitet einen typischen Liquorbefund bei Hirntumor, doch sei aus der allgemeinen Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit allein in der Hälfte der Fälle die richtige Diagnose zu stellen, wie nach Simons [24] die Amerikaner überhaupt in mehreren Fällen Geschwulstzellen nachgewiesen hätten. Schuberth [13] spricht von zehn Verfassern, die glaubten, atypische Zellen nachgewiesen zu haben; Kafka [25], der direkte und indirekte Liquorphänomene unterscheidet, betont wie Nedelmann [8], der die Geschwulstzellen im Leben nachwies, die Seltenheit des geglückten Befundes. Cairns und Russell [18] haben unter ihren acht auf Metastasen untersuchten Gliomen nicht einmal Tumorzellen im Liquor gefunden, berichten aber aus ihren Serien den Fall eines schnell wachsenden schleimigen Adenoms, wo der Nachweis gelang. Die gleichen Autoren erwähnen, daß man die Zellen bei sorgfältiger Untersuchung wohl öfter finden kann, wie die oben aufgeführten Beispiele ebenfalls beweisen.

Nachdem die Frage, ob Tumorzellen im Liquor nachgewiesen werden können, nach dem Vorigen wohl zu bejahen ist, wäre zu erwägen, auf welche Weise ihr Forttransport vom Orte ihres Abfallens oder Abgestoßenwerdens geschieht. Die drei eingangs erwähnten Autoren Kono [6], Berblinger [7] und Nedelmann [8] schuldigen dafür die „Strömung" des Liquors an, ja sie gehen soweit, aus dem Sitz der von ihnen beobachteten Metastasen Rückschlüsse auf die Strömungsrichtung der Cerebrospinalflüssigkeit zu ziehen; die so gewonnenen Theorien befinden sich mit denen der meisten Autoren in Uebereinstimmung. Die wenigsten Zweifel herrschen über die Bildungsstätte des Liquors, als die allgemein die Plexus chorioidei angenommen werden. Bielschowsky und Unger [11] nehmen an, daß der Liquor von den Kammern durch

das Foramen Magendi (sein Vorhandensein unterliegt offenbar Schwankungen!) und die Recessus laterales zur Cisterna cerebellaris gelangt, wo er sich teilen soll, nämlich zum cerebralen Subarachnoidalraum über das Gehirn und in die Bahn der Gehirnnerven oder in den spinalen Subarachnoidalraum und über die spinalen Nervenwurzeln nach außen. Diese Ansicht wird durch eine unmittelbare Beobachtung widerlegt, die Schaltenbrand und Putnam [26] gelegentlich einer Schädeltrepanation machten, wo das intravenös eingespritzte Fluorescin durch die Plexus chorioidei und die Arterien und Venen des Subarachnoidalraums in den Liquor übertrat, doch nur durch die Foramina Luschkae aus dem vierten Ventrikel in die Cisterna magna gelangte, wonach also ein Foramen Magendi nicht bestünde. Schaltenbrand scheint nach diesen Versuchen zusammen mit Bailey [27] zu der Anschauung gekommen zu sein, daß eine Liquorstörung vom Gehirn zum Subarachnoidalraum überhaupt nicht bestehe, da bei Verschluß des Subarachnoidalraums keine Rückstauung und Erweiterung der perivaskulären Scheiden stattfindet. Früher hatten Becher [28] und Walter [29] bereits eine „Strömung" verneint und angenommen, daß der Liquor infolge seiner respiratorischen und pulsatorischen Druckschwankungen eine Art Pendelbewegung vollführe, die gleichzeitig zu einem geringen Grad seine Durchmischung besorge. Diese letzte These gewinnt bei Betrachtung der Fälle von Cushing [30] sowie Russell und Cairns [31] eine gewisse Wahrscheinlichkeit; beide Male findet nämlich eine Metastasenausbreitung gegen den normalen Weg des Liquors statt: bei Cushing im Falle eines ependymalen Glioms, das vom Boden des vierten Ventrikels aus den erweiterten dritten Ventrikel retrograd implantierte; bei Russell und Cairns im Falle eines faserbildenden Astrozytoms. Es fällt schwer zu glauben, daß ein Absinken der Tumorzellen der Schwerkraft nach — der Patient war die letzten vier Monate bettlägerig — allein für die Implantation gegen die Liquorströmung verantwortlich sein soll; man kann wohl kaum mehr von einer „Strömung" reden, wenn sie durch das minimale Eigengewicht der mikroskopisch kleinen Tumorzellen überwunden werden kann. In einem Fall, den Schmincke [32] von einem glioblastischen Sarkom (vielleicht Medulloblastom?) berichtet, hatte die Geschwulst vom vierten Ventrikel aus multiple Metastasen in den Seitenventrikeln gesetzt, wobei die normale Lymphzirkulation durch Lichtungsverlegung des vierten Ventrikels geändert worden sei; eine Erklärung, die für diesen Fall wohl einleuchtend ist. Schwierigkeiten für eine Erklärung der retrograden Implantation bleiben bestehen in allen Fällen von Gliomen bzw. Gliosarkomen, die in den weichen Häuten des Rückenmarks angeblich primär entstanden im Großhirn metastasiert haben sollen (Fälle von Mees [33] und Fischer [34]), wenn sie einer Nachprüfung standhalten und nicht nach

Cushing's [1] Auffassung Rückenmarkmetastasen eines primären Medulloblastoms sind.

In engem Zusammenhang mit der Frage des Ausbreitungs*weges* steht die Frage der Ausbreitungs*richtung* auf dem Wege der Cerebrospinalflüssigkeit. Daß die Hirngliome dabei meistens auf das Zentralnervensystem beschränkt bleiben Russel und Cairns [31] und so vor allem die Ventrikel, besonders aber die Subarachnoidalräume bei ihrer metastatischen Aussaat bevorzugen, wird auch von Pette [9] bestätigt. Nach ihm kommt es immer nur im Bereich der Oberfläche des Gehirns und Rückenmarks zur Herdbildung und ein Zusammenhang mit den die Gefäße begleitenden Meningen läßt sich stets nachweisen. Die Gliagrenzmembran bleibe im allgemeinen erhalten und werde nur selten zerstört; nach Borst [3] bildet gerade das seltene Uebergreifen des Glioms auf die Meningen einen wichtigen Anhaltspunkt in der Differentialdiagnose gegenüber dem Sarkom; niemals gehe ein Gliom über die durch die Meningen gezogenen Grenzen hinaus. Heilmann [35] zitiert einen Fall von „extramedullärer Gliomatose", wo der Tumor infiltrierend das Rückenmark besonders an den Nervenwurzeln durchbrach und im subarachnoidalen Raum metastasiert hat. „Hat ein Tumor die weichen Häute erreicht, so kann er auch durch die Leptomeningen gehen", schreiben Cairns und Russell [18], die sogar das Uebergreifen auf Dura und Knochen glaubhaft machen und bei einem Glioblastoma multiforme des Temporallappens eine Invasion des Tegmen tympani gesehen haben. Daß eine Ausbreitung der Metastasen auf dem Wege der spinalen Flüssigkeit bis in die Cauda equina zustandekommt, ist nicht einmal so selten (Cushing [30]; die Implantate bevorzugen dabei offenbar die dorsale Seite des Rückenmarkstranges; außergewöhnlich ist aber das Auftreten von metastatischen Knoten in anderen Organen. Wohlwill [16] berichtet mit Vorbehalt von einem Kleinhirnmedulloblastom, das in seiner Metastase in einem supraclaviculären Lymphknoten eine Weiterdifferenzierung zu einem ausreifenden Ganglioneurom erfahren haben soll — vielleicht ein Fall von Vielfältigkeit verschiedener Tumoren bei demselben Individuum — während Martin [36] ein Oligodendrogliom extrakraniell an der Außenhaut des Nackens eine Metastase setzen sah. Hosoi [12] führt einen Fall von Mallory an, wo ein typisches Gliom recidivierte und in beiden inguinalen Lymphknoten metastasierte.

Es liegt nahe, auf Grund dieser Berichte von Keimverschleppung in andere Organe die Möglichkeiten, die außer dem Liquorweg der Blutlymphweg für eine Geschwulstausbreitung bietet, zu überprüfen. So benennt Hosoi [12] die Autoren Councilman und Mallory, die übereinstimmend verneinen, daß Gliome die Blutgefäße angreifen, trotzdem sie doch infiltrierende Tendenz zeigen, nach Uyematsu (eben=

falls bei Hosoi [12]) folgen die Gliome nicht den Wegen der Blutgefäße oder der Lymphkanäle, deren Vorhandensein im Gehirn auch bestritten werde, sondern gingen gradlinig auf das umgebende Hirngewebe über, zeigten also kein Wachstum in Richtung des geringsten Widerstandes. Demgegenüber befürworten Hassin und Bassoe [37] einen Weg von den Subarachnoidalräumen und perineuralen Räumen der Nervenwurzeln in die Blutzirkulation, in diesem Falle zwar bei einer disseminierten Sarkomatose, doch ist nicht einzusehen, warum dieser Weg nicht auch den Gliomzellen offenstehen sollte. Nach Pette [9] ist es bisher nicht möglich gewesen, einen eindeutigen histologischen Beweis zu erbringen, ob eine Metastasierung von dem primären Neoplasma meningealwärts auf dem Blutlymphweg oder durch Einwachsen der Geschwulstzellen längs der Nervenscheiden stattfindet. Irgend eine Verbindung des Liquors über die abführenden Nerven zum Blutweg scheint zu bestehen, denn nach Goldstein und Kohn [5] ist im Blutbild in nicht unbeträchtlicher Zahl von primären Hirntumoren Lymphozytose und Eosinophilie gefunden worden. Diese Reaktion des Blutes auf einem anderen Wege zu erklären, ist wohl nicht möglich, ebenso würde dann eine Erklärung der in anderen Organen gefundenen Gliommetastasen unmöglich werden. Die große Seltenheit des Befundes spräche für die relative Gutartigkeit der Gliome gegenüber Sarkom und Karzinom.

Pette [9] nimmt auf Grund experimenteller Versuche an, daß die Geschwulstzellen auf dem Nervenweg in die Subarachnoidalräume gelangen können, von wo ihre Ausbreitung auf dem Weg des Liquorkreislaufes weiter vor sich ginge. Seine überragende Bedeutung für die Aussaat sei am Schlusse der Betrachtung über die pathologischen Voraussetzungen nochmals festgestellt. Hosoi [12] spricht den Gliomen eine Metastasierungsfähigkeit überhaupt ab, wenn sie nicht mit dem Liquor in Berührung kommen können; eine Auffassung, die nach dem Gezeigten viel Wahrscheinlichkeit für sich hat.

„Intrakranielle Tumoren differieren in ihrer Symptomatologie und Prognose ebenso stark wie intraabdominelle Tumoren und es ist nicht länger angängig, sie als Ganzes zu besprechen", schreibt Cushing [38] in einer neueren Arbeit über die Erfahrungen mit den cerebellaren Medulloblastomen. Seine Einteilung, die er zusammen mit Bailey [1] auf Grund histologischer Tatsachen vornahm, fußt auf der Theorie der „Cohnheimschen embryonalen Reste" und unterscheidet ursprünglich einundzwanzig Arten von bestimmten Zellen, die auf irgendwelche Reize hin zu wachsen beginnen und zu Geschwülsten werden. Cushing [1] stellt dabei ein aktiveres Wachstum fest bei den Geschwülsten, deren Zellen den geringer differenzierten Zellstrukturen aus der Entwicklung des Zentralnervensystems entsprechen, während jene, die aus höher differenzierten Zellen aufgebaut sind, auch das langsamere Wachstum

zeigen. Es scheint, daß Hand in Hand mit der mehr oder weniger großen Zelldifferenzierung auch die Fähigkeit zu metastasieren geht, denn das von Bailey [1] so genannte Medulloblastom soll auf Grund seiner undifferenzierten Medulloblasten als einzige Geschwulst aus der großen Familie der Gliome in der Lage sein, Metastasen zu bilden. Dies wird durch seine Lokalisation im Kleinhirn, besonders am Dach des vierten Ventrikels begünstigt, wo ihm der für die Metastasenausbreitung so ungemein wichtige Liquorweg bequem zur Verfügung steht. Es ist nach Cushing's [30] neuerer Arbeit dort primär median gelegen. Auch pathologisch-anatomisch kennzeichnet sich das Medulloblastom als maligne durch seine Tendenz, in die weichen Häute einzubrechen und sich dann auf dem Wege über die Subarachnoidalräume in den Leptomeningen des Rückenmarks auszubreiten. Es macht etwa 10% aller Gliome (Bailey [39]) und etwa 1% (Wohlwill [16]) aller Hirntumoren aus, kommt meist bei Kindern vor, bevorzugt das männliche Geschlecht um das dreifache und die durchschnittliche Lebenslänge des Patienten vom Beginn der Symptome bis zum Tode beträgt nur fünfzehn Monate. (Ein in den Großhirnhemisphären vorkommender sehr ähnlicher Tumor bei Erwachsenen [Bailey] hielt einer eigenen Nachprüfung Cushings [30] nicht stand, acht der elf Fälle erwiesen sich als Oligodendrogliom, oder zeigten sich gutartig, neigten zur Verkalkung oder tendierten in ungewöhnlicher Weise zur Differenzierung in Neuroblasten oder Spongioblasten [siehe später!].) Die Geschwulst ist die gleiche, die Roussy und Oberling [40] als Neurospongiom bezeichnet wissen wollen; die Gruppe wird von allen Autoren als pathologisch-anatomisch wie klinisch gleich gut charakterisiert angesehen (Bailey [39]). Gegen den Namen „Medulloblastom" ist viele Gegnerschaft laut geworden; in der deutschen Literatur ist er seit Bailey und Cushing's Monographie (Uebersetzung) [1], sowie Wohlwills [16] Schriften eingebürgert und sollte, nachdem der medulläre Ursprung der Zellen wohl feststeht, auch beibehalten werden.

Histologisch sind die Medulloblastome sehr zellreiche Tumoren, bei denen die Zellen runde oder ovale Kerne mit zerstreuten Chromatin-Partikeln enthalten und einen oder mehrere Nucleoli besitzen. Der Kern liegt mehr oder weniger zentral in einem klaren oder sehr fein granulierten Cytoplasma, das beinahe so scharf umschrieben ist, wie in den epithelialen Zellen eines schleimigen Adenoms oder eines metastatischen Karzinoms. Im frischen (supravitalen) Präparat mag bisweilen ein Spongioblast und ein Makrophag gefunden werden, doch sind sie nicht so häufig wie bei den Meningeomen oder Glioblastomen. Multinucleäre Zellen kommen hie und da vor, mitotische Figuren sind im frischen Präparat dagegen im Gegensatz zu den ähnlich malignen Glioblastomen des Großhirns nicht erkannt worden. In einigen Gewebs-Kulturen ent-

deckte Kredel Spongioblasten und seltener Neuroblasten, doch wagt Cushing [30], dessen Beschreibung wir hier im wesentlichen folgen, nicht zu entscheiden, ob die Differenzierung bereits primär vorhanden oder eine Folge der „cultivation" gewesen ist. Jedenfalls rechnet er einen von ihm nachuntersuchten Tumor, „der eine ungewöhnliche Tendenz, sich in Neuroblasten oder Spongioblasten zu differenzieren", aufwies und zudem seinen primären Sitz seitwärts im Großhirn eines Erwachsenen hatte, nicht zu den Medulloblastomen, sondern läßt ihn unklassifiziert. Er stellt den neuen Satz auf: „Indem Medulloblastome vorwiegend cerebellare Schädigungen setzen, kommen sie im Großhirn selten vor (bei Erwachsenen!); ist dies jedoch der Fall, so neigen ihre Zellen mehr dazu, sich einer Differenzierung zu unterziehen als die der Kleinhirn-Medulloblastome." Cairns und Russell [18] wagen deshalb nicht, einen größtenteils aus Medulloblasten bestehenden Kleinhirntumor bei einem neunjährigen Knaben als Medulloblastom zu klassifizieren, da in einigen Tumorbezirken die Spongioblasten mit fibrillären Fortsätzen zu zahlreich seien, um für einen Kleinhirntumor eine Art von Differenzierung darzustellen, bei Großhirntumoren sei es ja nichts Ungewöhnliches. — Im fixierten Gewebe weisen nach Cushing [30] die Zellanordnungen gewöhnlich keine architektonische Form auf, obwohl eine Tendenz zur Rosettenbildung vorliegt, die zwar für Medulloblastom charakteristisch ist, doch nicht auf dieses beschränkt (Cairns und Russell [18]). Bei einem sehr malignen Neuro-Epitheliom der Retina, das im Primärtumor ausgesprochene Rosettenbildung aufwies und histologisch von einem Medulloblastom ununterscheidbar gewesen sei, werfen Cairns und Russell [18] die Frage auf, ob die Anwesenheit dieser Bildungen einen minderen Grad der Bösartigkeit bedingte und glauben, diese These auf Grund ihres Falles, der trotz des Vorhandenseins von Rosetten einen hohen Grad von Malignität aufwies, verneinen zu müssen. — Riesenzellen, mitotische Figuren und kurze Fibrillen bilden weitere Merkmale; letztere seien nach Cushing [30] schon lange vor 1914 von Councilman entdeckt worden, der solche enthaltende Tumoren auf Grund dieses Vorkommens den Gliomen zuteilte und zwar nach der damaligen Terminologie den Neurozytomen.

Bevor auf die histologischen Züge der Metastase eingegangen sei, mag zu dem Punkt der Malignität bzw. zur Frage der Ausbreitungsweise der Gliome, die Behauptung Cairns und Russells [16] angeführt werden, daß nach den von ihnen beobachteten und auf Metastasen untersuchten Fällen unter gewissen Umständen sogar alle Arten von Gliomen Metastasen bilden könnten. Wenn nach Bailey und Cushing [1] undifferenzierte Zellen mit Malignität und differenziertere Zellen mit relativer Gutartigkeit parallel laufen, so ist freilich nicht einzusehen, warum ein so bösartiges Gewächs wie das Glioblastoma multi-

forme unter bestimmten Voraussetzungen keine Metastasen bilden soll, ist es doch seiner Zellnatur nach so maligne, daß es nach Bailey und Cushings [1] eigenen Angaben bei Berührung sogar extrakranielle Gewebe befällt und Geschwulstknoten am Nacken setzen kann. Wenn die beiden Autoren trotzdem eigens bemerken, daß es keine Metastasen bilde, so ist dies zweifellos darin begründet, daß die Lokalisation des Glioblastoms in den Großhirnhemisphären eine Berührung mit dem Liquorweg im allgemeinen verhindern wird, wenn nicht, wie dies Cairns und Russell [18] betonen, die Geschwulst in ihrem infiltrierenden Wachstum eben bis in die Hirnkammern vordringt. Beide Autoren legen gerade in diesem Fall Wert auf die Feststellung, daß die Ansiedlungen in den Leptomeningen bis in die Cauda equina nicht etwa als Entwicklungsrückstände zu betrachten und etwa primär multipel entstanden seien; bis in die Cauda equina seien solche Reste der Entwicklung niemals vorgedrungen; eine große Zahl von Astrozyten, die in den Ablagerungen vorkommen, sind durch Fußplatten mit den Kollagenstreifen und den Nervenfasern verbunden, also in situ gewachsen und nicht zu ihrem gegenwärtigen Sitz hingetragen. Der Polymorphismus der Zellen, Riesenzellen und die ausgedehnte Nekrose stimmten mit den Beschreibungen, die Bailey u. a. vom Glioblastoma multiforme gegeben hätten, vollkommen überein. Die von den Autoren angeschnittene Frage, ob denn der Tumor auf Grund des reichlichen Astrozyten-Vorkommens nicht als Astrozytom zu betrachten sei, müßte — obwohl sie nach allem offenbar zu verneinen ist — auf noch größeren Widerstand der nun bereits klassisch zu nennenden Forscher Bailey und Cushing stoßen, denn zu dem von Cairns und Russell [18] ebenfalls beigebrachten Fall von metastasierendem Astrozytom äußerten Bailey und Bucy [18], daß „es etwas schwer sei, zu glauben, daß ein Astrozytom solch eine Infiltration oder Metastase hervorbringen könnte". In einem Aufsatz über die „Erfahrungen mit den cerebellaren Astrozytomen" von 1931 erwähnt Cushing [38] allerdings nichts von Metastasen, während Russell und Cairns [31] 1930 den Fall von spinalen Metastasen bei einem Astrozytom des rechten Thalamus opticus von fasernbildendem Typ veröffentlichen. Multiple miliare Metastasen im Arachnoidalraum des Kleinhirns und des Rückenmarks sind wie der Primärtumor aus fasernbildenden Astrozyten zusammengesetzt, Spindelzellen in diesem seien zweifellos Zellen des gleichen Typs, die sich in ihrer Gestalt durch die Umstände der Entwicklung geändert hätten. Der Tumor ist sowohl in den dritten Ventrikel als auch in den rechten Seitenventrikel vorgedrungen, erfüllt also eine fast ausschließliche Bedingung für eine metastatische Aussaat, wenn auch Bailey und Bucy [18] in einer Kritik dieses Falles die beschriebenen zahllosen grauen glänzenden Knoten an der Innenfläche der spinalen Arachnoidea für Inseln von Neuroglia erklären. Cairns

und Russell führen dagegen an, daß die Knoten nur im cerebralen Subarachnoidalraum in der Nachbarschaft des Primärtumors gefunden worden und zudem in der Struktur mit diesem genau gleich gewesen seien. Die von Bailey und Bucy zitierten Fälle von Neuroglianestern seien mit anderen großen Entwicklungsabnormitäten des Zentralnervensystems verbunden gewesen und kämen im normalen Gewebe nicht vor. — Unter Umständen können auch Oligodendrogliome Metastasen bilden. So berichten Cairns und Russell [18], daß Cushing einem dreiundzwanzigjährigen Patienten ein Oligodendrogliom des rechten Frontallappens entfernt habe und nach dreieinhalb Jahren bei der Sektion sekundäre Tumoren in den Hörnern der beiden Seitenventrikel gefunden worden seien. Martin [36] bringt einen Tumor bei, den er auf Grund der Färbungen nach Mallory als Oligodendrogliom klassifiziert. Das Netzwerk, das in Penfields Schriften angegeben sei, komme gut zur Darstellung, da die Geschwulst bei ihrer Lage in den Ventrikeln keiner Einengung im Wachstum unterworfen gewesen sei. Metastasen waren zweifellos vorhanden, denn im rechten Seitenventrikel fanden sich zwei kleine Knoten, die von den anderen Geschwulstmassen ganz isoliert (separated) waren; doch wird die Diagnose „Oligodendrogliom" vom Verfasser selbst mit Vorbehalt gestellt, denn der Tumor zeigte eine aktive Wachstumstendenz und mehr mitotische Figuren, als je bei einem Oligodendrogliom vorgekommen seien. Die Anwesenheit eines kleinen Geschwulstknotens am Kopf außen beweist zudem einen so hohen Grad von Malignität, daß der Tumor wohl einer Art von undifferenzierterem Gliom zuzurechnen ist, wie Bailey und Cushing [1] ein ähnliches Gewächs bei einem Glioblastoma multiforme feststellten. Bailey und Bucy werden zwar mit einem weiteren Fall von metastasenbildenden Oligodendrogliom zitiert, so daß man vielleicht doch vermuten kann, daß der hochdifferenzierte Tumor, wenn er in mesodermales Gewebe implantiert ist, sich auf solche Weise ausbreiten kann. — Mehr Literaturbeispiele für eine Metastasierung finden sich bei der Klasse der Ependymome. Schon 1925 berichtet Hirsch [41] von einem im linken Seitenventrikel gelegenen Tumor dieser Art von papillärem Bau, der durch infiltratives Wachstum und mehrere Hirnmetastasen als maligne gekennzeichnet gewesen sei, während 1930 Ostertag [42] eine Schilderung einer Metastasenbildung bei einem Ependymom des vierten Ventrikels gab, wo die Ausbreitung entsprechend dem Liquorweg erfolgte und besonders die Zisternenaussackungen des subarachnoidalen Raums der Basis betraf: Die stärksten Zellansammlungen seien im Rückenmark im untersten Abschnitt des Wirbelkanals und in der Cauda equina zu sehen gewesen. In ihrer Sammlung von metastasenbildenden Gliomen bringen Cairns und Russell [18] ebenfalls ein ependymales Gliom, dessen Zellen zwar in großem Maßstabe Fibrillen enthielten, also wie bisher

angenommen, den Astrozyten zuzurechnen seien, doch seien nach den Erfahrungen beider Autoren ependymale Spongioblasten gewöhnlicher und reicher mit Fibrillen versehen, als man bisher glaubte. Die Zellen seien keine Astrozyten, weil sie keine Fußplatten ausbildeten und nach Cajals Methode nicht färbbar wären. Sitz und makroskopisches Bild befänden sich vollkommen in Uebereinstimmung mit der histologischen Diagnose des Ependymoms. Obwohl diese Geschwülste relativ gutartig seien, bilde die häufige spinale Implantation keine Unmöglichkeit, denn wenn sie in Beziehung zum vierten Ventrikel, ihrem gewöhnlichen Sitz, kämen, neigten sie dazu, in die Cisterna magna und sogar in die Subarachnoidalräume des Rückenmarks vorzudringen und von diesen Stellen aus könnten spinale Metastasen leicht vorkommen. Ein weiterer Fall Spiller [18], den auch Hosoi [12] berichtet, wird angeführt, wo sich das Ependymom des hinteren Teils des vierten Ventrikels bis zum sechsten Cervikalsegment hinab ausgedehnt habe; ein anderer kleinerer Tumor sei in der hinteren Thorakalregion des Markes gefunden worden, „der vielleicht ein metastatisches Gewächs" gewesen sei. Zweifel an dieser Verifikation sind dadurch behoben, daß Schnitte dieses Tumors von Bailey nachuntersucht worden waren, der sich überzeugte, daß der Ausgangspunkt das Ependym am Boden des vierten Ventrikels gewesen war. Im Gegensatz zu diesen Fällen räumt Löwenberg [19] gerade den Ependymomen eine Sonderstellung ein, die fast allgemein als voneinander unabhängig und selbständig am Ort ihrer Entstehung auf Grund von Entwicklungsanomalien der subependymären Gliaschicht gewachsen aufgefaßt würden. — Metastasen bei Papillomen des Plexus chorioideus fügen Cairns und Russell [18] aus der Literatur hinzu; die Fälle seien kurz geschildert, da sie in deutscher Sprache nicht zugänglich sind. In einem dieser Fälle (v. Wagenen) füllte der Tumor den größeren Teil des linken Seiten- und des dritten Ventrikels aus; im linken Temporallappen bestanden „viele kleine Implantate" und ein einzelner Knoten von ähnlichem Tumorgewebe im Occipitalpol des rechten Seitenventrikels. Ein anderer Fall (Töppich) handelt von einem Papillom des vierten Ventrikels mit zahlreichen sekundären Niederlassungen im Großhirn und den weichen Häuten des Kleinhirns, ferner mit sehr zahlreichen, oft zusammenhängenden Tumormassen im Subarachnoidalraum der mittleren Thorakalregion bis zur Cauda equina. Davis und Cushing hielten die Tumoren des Plexus chorioideus gewöhnlich für singulär.

Cairns und Russell [18] stellen in einer Zusammenfassung den kühnen Satz auf: „Gliome breiten sich durch kontinuierliches Wachstum und durch Metastasen aus", eine Behauptung, die wohl etwas zu weit greift, denn die histologische Diagnostik ist doch wohl in den neueren, schwierigen Färbemethoden noch nicht so bewandert, daß jeder klassi-

fizierte Tumor einer berufenen Nachprüfung standhalten dürfte; Zellen einer proliferierenden Randzone mögen öfters für die Verifizierung des ganzen Tumors maßgebend gewesen sein. Volle Geltung behalten dürften dagegen der Satz beider Autoren, daß die Kraft der Metastase eines Glioms nicht allein abhängt von seinem histologischen Charakter, sondern auch von seiner Lage im Gehirn; der Liquorweg ist eben für den Weitertransport der in der Flüssigkeit suspendierten Zellen in aller Form prädestiniert. Bormann [43] äußert sich zur Frage der Metastasenbildung bei histologisch gutartigen Tumoren, daß es eben keinen prinzipiellen Unterschied zwischen gutartig und bösartig gebe, es gebe nur eine verschieden starke Proliferationsenergie. „Die malignen Zellen sind biologisch umgewandelte Zellen, keine neuen Zellrassen, die erst durch „Reize" herangezüchtet werden müssen, sondern normale Zellen haben schon so enorme Wachstumenergien in sich, daß sie unter bestimmten Bedingungen, bei Wegfall bestimmter normal-physiologischer Hemmungen, unbeschränkt wachsen können." — Oder Globus [44]: „Ob eine Hirngeschwulst gut- oder bösartig ist, wird dadurch bestimmt, ob die nämlichen „primordialen Zellen" sich mäßig vermehren, so daß sie Zeit zur Ausreifung haben, oder ob sie sich so rasch teilen, daß die Zelldifferenzierung hinter der Zellteilung zurückbleibt. Es gibt bei den Gliomen keine scharfe Grenze zwischen benignen und malignen Formen; „Uebergangsformen" sind recht häufig."

Die Metastasen der Gliome haben wechselnde Form und Aussehen, abhängig von ihrem jeweiligen Sitz. Sie variieren nach Cairns und Russell [18] wenn sie in den Ventrikeln sitzen, von Knoten, die schon mit bloßem Auge leicht erkennbar sind bis zu mikroskopisch kleinen Zellanhäufungen. Das Ependym sei öfters aufgerissen, doch bestehe mit den subependymalen Gefäßen offenbar kein Zusammenhang. Nach Verdun [31] kann die Infiltration in den Meningen diffus, knotenförmig oder beides zusammen sein, in den spinalen Räumen, wo die Implantate die dorsale Seite vor der ventralen offenbar bevorzugen, sind die Metastasen nicht sehr zahlreich und klein.

Wie die Umgebung dem makroskopischen Bild des Gliomgewächses seinen Stempel aufdrückt, so ist auch der histologische Charakter weitgehend durch das umgebende Gewebe bestimmt. Die Zellen behalten in den Metastasen nicht nur ihre ursprüngliche Form und gestatten so unter Umständen eine histologische Klassifikation des Primärtumors, sondern können auch eine weitergehende Differenzierung erfahren und ziemlich beträchtliche Abweichung vom Primärtumor in ihrem mikroskopischen Bau aufweisen (Wohlwill [16]). Cairns und Russell [18] stellen fest, daß Tumorzellen, die die weiße Substanz des Gehirns invadieren, zu einer Spindelform neigen und in parallelen Bündeln angeordnet sind; in ausschließlich zusammenhängendem Gehirngewebe wür-

den sie (aus mechanischen Ursachen!) immer zu dieser Form tendieren. Anders in den Metastasen der weichen Häute, besonders des Rückenmarks: Hier haben sie ungehindert vom stützenden Gewebe Gelegenheit, an einer freien Oberfläche zu wachsen und sich vielleicht weiter zu differenzieren. Es ist verständlich, daß in drei Fällen von Medulloblastomen, Neuroepitheliom der Retina und „differenziertem Medulloblastom" die Metastasen eine weitgehende Uebereinstimmung mit dem Primärtumor zeigten; die Sekundärherde hatten als Implantate schnell wachsender Geschwülste keine Zeit zur Differenzierung, während bei benignen Tumoren die Metastasen in den Leptomeningen fokale Proliferation und Retikulumfasern ausbildeten, letztere allerdings nicht in allen Gewebsbezirken. So entstehende Zellbilder sollen eine Aehnlichkeit mit denen der sog. „primären Sarkomatose der Meningen" besitzen, doch bezeichnet sie Cushing [1] gerade als Implantate der Medulloblastome, also maligner Geschwülste. Allerdings kennt dieser Autor auch supratentorielle Medulloblastome, die auf Grund ihrer Lokalisation eine längere Lebensgeschichte haben und folgerichtig eine größere zelluläre Differenzierung zeigen können. — Die metastatischen Herde können fokal degenerieren und nekrotisieren, damit kann eine Infiltration in die Umgebung dieser Bezirke mit neutrophilen Leukozyten einhergehen, seltener sind auch die Plasmazellen vorhanden. In ihrem Fall eines metastasierenden Glioblastoms stellten Cairns und Russell [18] außerdem die Proliferation der meningealen Kapillaren fest, die für eine reichliche Blutzufuhr des neoplastischen Gewebes sorgten; endotheliale Proliferation der Kapillaren war wie im Primärtumor in den Metastasen vorhanden.

Werfen wir nun die Frage auf, wie Metastasen zustandekommen können. Eine Aetiologie ist aus den meisten Krankengeschichten nicht zu ersehen, so daß angenommen werden muß, daß von dem in einen der Vetrikel ragenden Tumor spontan Zellen abfallen und auf dem Liquorweg transportiert werden, wenn nicht die Cerebrospinalflüssigkeit dabei irgend eine aktive Rolle übernimmt. Eine Strömung des Liquors oder eine Pendelbewegung, sei beides auch noch so gering, mag für ein Abspülen der lockeren Zellen verantwortlich gemacht werden; indirekt scheint starker Hydrocephalus an dem Zustandekommen beteiligt zu sein. Häufig würden durch starken Hydrocephalus Risse und Spalten im Ependym hervorgerufen (Cairns und Russell [18]), durch die Implantate vom Primärtumor her in die subependymale Glia Eingang finden könnten und interner Hydrocephalus scheint doch für Hirntumoren ein Cardinalsymptom zu sein, wenn auch nach Goldstein-Kohn [5] langsam und abgekapselt wachsende Tumoren Hirndrucksymptome oft überhaupt vermissen lassen. Das Medulloblastom (Bailey und Cushing [1]) geht jedenfalls wie das Ependymom (Schusterowna [45]) immer mit Hydrocephalus einher, während das Glioblastoma multi-

forme auf Grund seiner Lokalisation Hirndruckerscheinungen naturgemäß seltener aufweist (Bailey und Cushing [1]). In allen acht Fällen metastasenbildender Gliome von Cairns und Russell [18] war interner Hydrocephalus zu irgend einem Zeitpunkt nachweisbar, und daß derselbe bei Tumoren des Kleinhirns und der Corpora quadrigemina besonders stark sei, setzt schon Oppenheim [4] fest. Nachdem er also offenbar bei den vorwiegend metastasenbildenden Tumoren häufiger ist, mag er wohl in der angegebenen Weise an der Entstehung der Metastasen mitarbeiten; bei reinen Ventrikeltumoren mögen Druckschwankungen des Liquors genügen, um einzelne Zellen bzw. größere oder kleinere Zellverbände zur Loslösung zu bringen. Die Frage, ob sich die im Liquor suspendierten Zellen dort ansetzen, wo die Niederschläge der Flüssigkeit gewöhnlich hinfallen, ist von Martin [36] bejaht, der bei einem Oligodendrogliom Metastasen entlang dem Boden der Hörner entdeckte; auch Danisch und Nedelmann [46] erwägen bei einer Metastaseneinpflanzung an den Fili terminales und den Wurzeln der unteren Lumbalnerven ein Absintern oder Absinken der Geschwulstzellen der Schwere nach. Daß schließlich Russell und Cairns [31] mit Vorbehalt ein Aufsteigen der Tumorzellen gegen die normale Strömungsrichtung des Liquors mit einem Absinken der Zellen der Schwerkraft nach in Verbindung bringen, da der Patient die letzten vier Monate seines Lebens bettlägerig gewesen sei, ist schon früher erwähnt worden.

Wenn wir nach der „spontanen" Entstehungsweise der Metastasen das arteficielle Zustandekommen besprechen, so mag dieser Abschnitt den Uebergang zu den klinischen Gesichtspunkten darstellen. — Der Gefahr der Geschwulstverschleppung durch Hirnpunktion ist nach Pfeifer [47] keine Bedeutung beizumessen, wenn dies auch neben anderen nachteiligen Folgen von einigen Autoren behauptet worden sei. Gleichermaßen scheint er die Ventrikulographie für ungefährlich zu halten, da er eine Kombination Hirnpunktion und Ventrikulographie zur besseren Diagnosestellung empfiehlt. Anders wird eine Metastasenaussaat nach Operationen beurteilt. Hier ist es vor allem Bailey [48], der in einer Reihe von Fällen die Patienten nach kompletter Tumorexstirpation an Rückenmarksmetastasen zugrunde gehen sah. Es sei therapeutisch wichtig, daß die Ausbreitung auf dem Wege des Subarachnoidalraumes, die zwar auch spontan auftrete, sich nach der Operation mit besonderer Beschleunigung einzustellen pflege. Die Tumorzellen würden offenbar durch die Manipulationen des Operateurs in den Liquor gebracht und führten dann zu Implantationsmetastasen. Der Verfasser versucht deshalb, unmittelbar nach der Operation durch eine Strahlenbehandlung des ganzen Zentralnervensystems diese Zellen abzutöten, ehe sie sich ansiedeln können. Diese Fälle von postoperativen Metastasen scheinen ziemlich häufig zu sein. Die Möglichkeit ihres Auftretens erwähnen neben Wohlwill

[16] auch Cairns und Russell [18], die an die Bemerkung, daß diese Art der Aussaat durch den Operateur hauptsächlich bei Tumoren in der Nähe des vierten Ventrikels vorkomme, die Beschreibung eines Falles ihrer eigenen Klinik knüpfen. Nachdem man bei einer beträchtlichen Gliose einen Teil des Tumors, der etwas an das Kleinhirn angestoßen war, entfernt hatte, entdeckte man vier kleine stecknadelspitz- bis stecknadelkopfgroße Knoten unter der Arachnoidea und über der dorsalen Oberfläche des sechsten Thorokal-Segments, die sich bei mikroskopischer Untersuchung als freiliegende Knoten von Neuroglia erwiesen, genau mit dem cerebellaren Gewebe übereinstimmten und also offenbar Metastasen waren. Eine prophylaktische Bestrahlung des Spinalkanals und der Ventrikelbezirke wird auf Grund dieser Wahrnehmungen ebenfalls empfohlen. Durch die Tatsache, daß die Zellanhäufungen freiliegend gefunden wurden, ist jeder Zweifel an einer metastatischen Aussaat ausgeschlossen; somit ist auch der Einwand Hosoi´s [12], der eine primäre Multiplizität solange angenommen wissen wollte, bis der Nachweis freiliegender Tumorzellen geglückt sei, hinfällig. — Die bereits erwähnten Fälle von Geschwulstknoten extrakraniell, wie sie von Bailey und Cushing [1] im Falle eines Glioblastoma multiforme und von Martin [36] bei einem Oligodendrogliom beschrieben worden sind, zählen ebenfalls zu den postoperativen Metastasen und sind wohl nur durch sorgfältigste Abdeckung der das Operationsfeld umgebenden Bezirke hintanzuhalten. Der extrakranielle Knoten im letzten Fall hatte allerdings zu einem Wachstum von 1 cm im Durchmesser die stattliche Zeit von zwölfeinhalb Monaten benötigt, d. h. die Zeit von der Operation bis zum Tode des Patienten; er ist also nicht als übermäßig maligne anzusprechen. — Eine Aetiologie der Metastasen durch sekundäres Trauma mag theoretisch der Vollständigkeit halber zu erwägen sein.

Das klinische Erkennen der Metastasen ist naturgemäß mit den größten Schwierigkeiten verbunden, sodaß in den meisten Fällen wohl erst die Sektion Aufklärung über die wahre Malignität des Tumors gibt. Mit Recht bezeichnen Cairns und Russell [18] die Tatsache als merkwürdig, daß in all ihren Fällen die spinalen Metastasen wenig oder gar keine Symptome hervorriefen. Das ist verständlich, solange die Metastasen kleine, oft kaum mit bloßem Auge erkennbare Knötchen sind, doch fällt eine Erklärung schwer, wenn metastatische Tumormassen das Rückenmark fast gänzlich umscheideten und trotzdem symptomlos blieben. Cushing soll allerdings mehrere Fälle berichtet haben, in welchen die Anzeichen der Kompression durch spinale Metastasen eines Kleinhirnmedulloblastoms verursacht wurden und zwar erst, nachdem man den Primärtumor entfernt hatte; doch sind nach Cairns und Russell [18] klinische Symptome von spinalen Metastasen offenbar bisher nur in den malignen Variationen der Gliome beobachtet worden.

Es interessiert, ob und wie ein Metastasennachweis durch die üblichen klinischen Untersuchungsmethoden gelingen könnte. So sind natürlich grundsätzlich alle Anzeichen, die für eine Lokalisationsbestimmung der Primärtumoren Verwendung finden können, unter bestimmten Umständen auch für den Metastasennachweis verwertbar. Wenn nach Goldstein-Kohn [5] in nicht unbeträchtlicher Zahl von primären Hirntumoren das Blutbild Lymphozytose und Eosinophilie aufwies und zwar besonders häufig und ausgesprochen dann, wenn Läsionen am Boden des dritten Ventrikels und hydrocephale Druckschädigungen dieser Gegend Symptome gezeigt hatten, so kann in Verbindung mit anderen Anzeichen die Lymphozytose und Eosinophilie des Blutbildes eventuell eine Metastase am Boden des dritten Ventrikels anzeigen.

Bessere Aussichten eröffnen naturgemäß jene klinischen Methoden, die eine Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit ermöglichen. Ventrikelpunktion und Lumbalpunktion dienen nicht nur therapeutischen Zwecken, sondern können durch eingehende chemische und mikroskopische Untersuchung des gewonnenen Liquors zur Differentialdiagnose und Lokalisation eines Hirntumors überhaupt, aber auch zum Nachweis seiner Metastasen helfen. Da ein eigentlicher typischer Liquorbefund bei Hirntumor nicht besteht, sogar eine eigentliche Goldsoltumorkurve nach Alpers [23] nicht existiert, nach Cairns und Rusell [18] das Vorkommen von mononucleären Zellen und Lymphozyten einen Verdacht auf Hirntumor überhaupt lediglich erwecken soll, so beschränkt sich die Diagnostik der Metastasen aus dem Liquorbefund neben dem Tumorzellennachweis eigentlich nur auf eine einzige chemische Probe. Cairns und Russell erkennen in drei von fünf beschriebenen Gliomfällen mit Metastasen das Protein total als erhöht, in einem Fall rechnen sie damit, daß der erhöhte Proteingehalt teilweise mit einer Blutung in den Ventrikeln vom Primärtumor her im Zusammenhang steht, doch führen sie auch Fälle an, wo das Protein im Liquor erhöht war, ohne daß die betreffenden Geschwülste Metastasen aufgewiesen hatten. Beide Autoren ziehen den Schluß, daß bei anderen Anzeichen von spinalen Metastasen die Erhöhung des Proteins keine sichere Diagnose auf Medulloblastom des Kleinhirns erlaubt, denn die Fälle mit größerem Proteingehalt und Metastasen waren keine Medulloblastome. In beschränktem Maße kann offenbar die Proteinbestimmung zum Metastasennachweis benutzt werden, wenn der Tumor in die Ventrikelwand Metastasen setzt; denn in diesem Fall kann nach Fremont-Smith [49] sowohl im Ventrikel- als im Lumballiquor der Proteingehalt deutlich vermehrt sein. Ueber den Nachweis von frei im Liquor flottierenden Tumorzellen ist schon früher gesprochen worden; wenn sie gefunden werden, ist je nach der Lage des Falles die Möglichkeit einer Implantationsmetastase in Betracht zu ziehen. Fischer [21] verwendet den Tumorzellennachweis im Liquor

folgendermaßen: Sind Tumorzellen nachweisbar, so handelt es sich um einen zellreichen, also histologisch malignen Tumor (der also vielleicht Metastasen bildet?). Interessant ist ein Fall des gleichen Autors, der im allgemeinen nach Röntgenbestrahlung bei den im Liquor gefundenen Zellen alle Zeichen nekrobiotischen Zerfalls feststellte, doch in einem Fall von Kleinhirngliom klinisch zwar völlige Heilung konstatierte, aber im Liquor trotzdem noch lebensfähige Zellen erkannte. Eine Metastase konnte also noch nach klinischer Heilung des Primärtumors zustandekommen. Daß durch Ventrikulographie eine intraventrikuläre Metastase erkannt werden könnte, ist theoretisch möglich; einen entsprechenden Fall enthielt die benützte Literatur nicht.

Die Frage, wie eine Metastase eventuell zu erkennen ist, erfährt eine weitere Aufklärung durch jene, mehrfach von Autoren erwähnten Fälle, wo ein Symptomenkomplex plötzlich auftrat, der nach der festgestellten Lokalisation des Primärtumors zu dessen ursprünglichen Sitz überhaupt nicht paßte. Cairns und Russell [18] beobachteten bei einem Patienten Polyurie und stellten nach der Operation eine Metastase im dritten Ventrikel fest, so daß sie dazu neigen, beides in Zusammenhang zu bringen. Die Metastase sitzt in diesem Fall so, daß sie gerade auf den betreffenden Kern drückt, wie das Forster [2] bei dem die Kleinhirntumoren immer begleitenden Hydrocephalus angibt, wenn auch der Druck, den ein kleiner, vielleicht nur mit dem Mikroskop erkennbarer Metastasenknoten ausübt, nicht gänzlich an Kraft mit der mächtig angestauten Flüssigkeitssäule des Sperrungshydrocephalus zu vergleichen ist. Wenigstens werden die Erscheinungen an den Nervenkernen des dritten Ventrikels, die Forster bei Hydrocephalus nennt, also vermehrter Fettansatz, gedunsene Haut, Haarausfall, Menstruationsstörungen, Akromegalie, wohl nicht in ihrer Gesamtheit auftreten. Daß sich, wie in einem von Oppenheim [4] geschilderten Fall, eine Wurzelreizung durch Liquordruck in Form von Ischias geltend machen kann, lenkt die Aufmerksamkeit auf solche Symptome und ihre eventuelle Auslösung durch Metastasen, immer vorausgesetzt, daß der Sitz des Tumors mit dem Sitz des gedrückten Kernes in Widerspruch steht. In ähnlicher Weise sind Erscheinungen wie Glykosurie und Diabetes insipidus zu bewerten, die nach Oppenheim durch Tumordruck im Bereich der Medulla oblongata hervorgerufen werden und also unter Umständen zur Erkennung einer Metastase beitragen können. Den merkwürdigsten Befund stellen Fälle von Cushing dar, in denen Magenblutung und Magengeschwür im Vordergrund des Symptombildes standen, sodaß die auslösende Hirngeschwulst mit ihren Erscheinungen in den Hintergrund trat. Der gastrische Symptomenkomplex kann also ebenfalls mit Hirntumor oder dessen Metastase ursächlich zusammenhängen.

Es geht aus den vorigen Abschnitten eindeutig hervor, daß das Er=

kennen der Metastasen zweifellos große Schwierigkeiten bietet. Daß jedoch auch der gegenteilige Fall eintreten kann, wo der Primärtumor vor dem metastatischen Neoplasma zurücktrat, beweist ein Fall von Bielschowsky und Unger [11], die einen Tumor aus der linken motorischen Zone entfernten, der sich bei der folgenden Sektion als eine Metastase eines primären Papilloms des Plexus chorioideus des vierten Ventrikels erwies. So ist denkbar, daß die Metastase den Primärherd vollständig verdecken und so zu chirurgischem Eingreifen führen kann, das ohne die falsche Fährte, die die Sekundärgeschwulst wies, wohl unterblieben wäre.

*

Wenn im folgenden einige Fälle metastasierender Gliome — je nach Möglichkeit ausführlicher oder gedrängter — zur Darstellung kommen, so ist es wohl angezeigt, sich Cushing's Satz nochmals vor Augen zu stellen, wonach der Klassifikation nach den von ihm aufgestellten Gesichtspunkten immer etwas Schematisches und in gewissem Sinne Gezwungenes anhaften wird; noch in seiner neuesten Arbeit („Intrakranielle Tumoren" 1935 [51]) versäumt der gewissenhafte Forscher nicht, bei fast jeder der einzelnen Unterarten auf eine mögliche Verbesserung in den diagnostischen Möglichkeiten hinzuweisen. Bei einer Nachprüfung seiner bereits früher eingereihten Fälle ergaben sich Irrtümer, die auf Grund des inzwischen weiter angewachsenen Materials und der größeren Vergleichsmöglichkeiten beseitigt werden konnten; der Schöpfer des Systems selbst legt in vielen Aeußerungen größten Wert auf die Feststellung, daß die Klassifikation nur durch häufige Nachprüfungen der objektiven Wahrheit näher kommen kann.

So ist es nicht verwunderlich, daß ein Teil der nachfolgenden Fälle nur schwer dem Cushing'schen Schema einzuordnen war; das histologische Bild des Tumors schien mit der langen Krankengeschichte im Widerspruch zu stehen oder es bestanden andere Unklarheiten, so daß die Diagnose der Fälle vier, fünf und sechs teils mit Fragezeichen versehen werden mußte, oder die Tumoren gänzlich der Kategorie der „unklassifizierten Gliome" einzureihen waren.

Außer Frage steht bei allen Fällen:

1. Das Ausgehen von der Stützsubstanz.
2. Die metastatische Ausbreitung neben dem infiltrierenden Wachstum.
3. Die Metastasenaussaat auf dem Liquorweg.

Fall 1.

24jähriger Mann, der in ständiger Somnolenz in die Klinik eingeliefert wird. Er hat nach Angaben des Vaters vor vier Wochen einen Motorradunfall erlitten, seitdem Schmerzen im linken Arm, so daß er diesen kaum mehr habe richtig gebrauchen können; ferner starkes Schwindelgefühl und Erbrechen, welch letzteres er auf den Genuß von verdorbenem Bauernschinken zurückführte. In seinem ganzen Wesen sei er seither verändert, vor allem viel gleichgültiger geworden. Im Verlauf der Erkrankung hätten sich heftige Kopfschmerzen eingestellt, bis er drei Tage vor der Einlieferung vorübergehend mehrere Stunden bewußtlos geworden sei und das Krankenhaus aufsuchte, als sich sein Zustand wieder etwas gebessert hatte.

Der Kranke befindet sich bei der Einlieferung in sehr schlechtem Allgemeinzustand, die Haut ist schlaff, in großen Falten abhebbar, der Hautturgor deutlich verringert. Am Kopf findet sich ausgesprochene Nackensteifigkeit; es besteht zwar am ganzen Schädel leichte Klopf- und Druckempfindlichkeit, doch sind seitliche Kopfbewegungen möglich und die Nervenaustrittspunkte frei von Druckschmerz, der Fazialis ist intakt. An den Augen ist eine Blickeinschränkung nach rechts festzustellen, ein Nystagmus besteht nicht, der Cornealreflex ist rechts etwas herabgesetzt. Pupillen gleichrund, starr auf Licht und Convergenz. Am Augenhintergrund findet sich links stärker wie rechts eine Stauungspapille von 4 — 5 Dioptrien. — Außer einer geringen Abweichung der Zunge nach rechts ist an den übrigen Organen kein pathologischer Befund zu erheben; lediglich das Erheben des linken Armes ist nur bis zur Gesichtshöhe möglich, es besteht ausgesprochene Fallhand links. Ober- und Unterarmmaße differieren zwischen links und rechts um je 2 cm im Sinne einer Atrophie des linken Armes.

Die ursprüngliche klinische Diagnose hatte auf einen raumbeengenden Prozeß im Schädel und zwar — angesichts der Augenstörungen — in Gegend der Vierhügelplatte gelautet. Ein Solitärtuberkel war zunächst nicht auszuschließen, nachdem ein negativer Bazillenbefund sowie eine Röntgenaufnahme der Lungen eine Meningitis tuberkulosa unwahrscheinlich gemacht hatte. Eine Schädelaufnahme zeigte keinen Wolkenschädel; außer einer etwas ausgeweiteten Sella nichts Besonderes. Eine sofort durchgeführte Suboccipitalpunktion hatte eine enorme Steigerung des Liquordruckes ergeben; im Liquor selbst fiel geringe Eiweiß- und Zellvermehrung, sowie bei der Goldsolkurve eine organische Zacke auf. Die Punktion brachte vorübergehende Besserung und wurde wegen stärkster Kopfschmerzen am nächsten Tage wiederholt, ohne daß die Zellzahl angestiegen war. Die Wassermann'sche Reaktion fiel im Liquor ebenso wie die Meinicke'sche negativ aus, Blutzuckerwerte 0,124 und 0,125.

Schon am Tage nach der Punktion trat eine Blicklähmung nach oben und Abduzensparese rechts auf, unter vollkommener Amaurose trat schließlich der Tod ein, nachdem eine Bestrahlung sowie Traubenzuckerapplikation durch die sich dauernd steigernde Unruhe und Hypersensibilität des Kranken fast unmöglich geworden war.

Die durchgeführte Sektion, die vor allem auch in forensischer Hinsicht in Form des Ausschlusses von Unfallfolgen interessierte, ergab am Schädel keinen Anhalt für Reste früherer Verletzungen; das Schädeldach erwies sich als intakt. An den Organen, insbesondere an den Lungen war außer einer terminalen Pneunomie kein krankhafter Befund festzustellen; nur am linken Arm fiel Schwund der Muskulatur auf und die mikroskopische Untersuchung der Nerven des linken Armes ergab eine ziemlich frische Degeneration des Nervus radialis.

Gehirn: An seiner Unterfläche sind die weichen Häute schmierig grau-fleckig durchsetzt, so daß zunächst der makroskopische Eindruck einer Meningitis tuberkulosa entsteht. Erst die eingehende Durchmusterung einer großen Zahl histologischer Schnitte ergibt das Vorliegen eines Glioms, das die weichen Häute diffus durchsetzt und an der Auskleidung der Hirnkammern ähnliche Geschwulstherde aufgewiesen hatte. In dem den Aquaedukt umgebenden Gewebe finden sich zwar größere, jedoch auch nur mikroskopisch erkennbare Gewebsneubildungen, die den Primärtumor darstellen dürften.

Die Geschwulst baut sich überall ziemlich gleichartig auf, es finden sich meist große und durchwegs oval- bis spindelförmige Zellen, die jedoch in ihrer Größe und Form nur wenig Gleichmäßigkeit aufweisen. Kernteilungsfiguren lassen sich feststellen, wenn auch nicht besonders reichlich, ebenso ist Nekrose nur stellenweise erkennbar, wie auch Fibrillen zwischen den einzelnen Zellen nur hie und da zu sehen sind und an keiner Stelle die Zellzahl übertreffen. Nirgends endlich fällt in der Gegend des Aquaedukt Narbenbildung oder ältere Blutung auf, die eine traumatische Aetiologie der Neubildung vermuten lassen könnten.

Es handelte sich um ein malignes Gliom, nämlich ein Medulloblastom, das die weichen Häute diffus durchsetzte und vermutlich vom Dach des vierten Ventrikels ausging. Der Primärtumor hatte am Ependym des dritten und vierten Ventrikels metastasiert. Die Metastasen waren nur mikroskopisch zu erkennen.

Fall 2.

20jähriger Kranker, der seit etwa einem Vierteljahr über starke Kopfschmerzen, besonders in der Stirngegend, zu klagen hat. Der Kopfschmerz gleiche einem dumpfen Druck im ganzen Schädel „als ob alles auseinander gehen wolle" und war oft von Erbrechen begleitet, das nach jeder Art von Nahrungsaufnahme, oft ohne vorausgehende

Uebelkeit, oft aber auch unter starkem Uebelsein und unmittelbar nach dem Essen auftrat. Seit etwa der gleichen Zeit bemerkte er auch ein Nachlassen der Sehkraft auf beiden Augen und wurde später immer schwindlich und unsicher beim Laufen. Ueber Unsicherheit beim Greifen kann er nicht klagen. Er riecht und schmeckt gut, hat nur bisweilen in beiden Ohren sausen und rauschen, so daß sein sonstiges Wohlbefinden zur Zeit der Klinikaufnahme eigentlich nur durch die zwar nicht immer, aber doch häufig vorhandenen Kopfschmerzen gestört ist, die angeblich besonders nach Anstregungen auftreten und nur über der Stirne bemerkt werden.

Der Kranke ist blaß und asthenisch, der Gesichtsausdruck etwas leer. Der Schädel ist weder klopf- noch druckempfindlich, die Nervenaustrittspunkte sind frei, die Innervation o. B. Augen: Es besteht geringer Strabismus convergens und bei der Prüfung auf Mitgehen der Augen nach den Seiten sowie nach oben und unten erweist sich ein grobschlägiger, horizontaler, leicht rotatorischer Nystagmus. Die Pupillen reagieren auf Lichteinfall, Cornealreflexe sind beiderseits, links vielleicht etwas deutlicher als rechts, vorhanden. Augenschluß gut. Am Mund fällt das Herabhängen des linken Mundwinkels auf, keine Sesibil:tätsstörung für Berührung und Stechen im Gesicht, Naseneingang und Zunge. Die Prüfung auf Diadochokinese ist links etwas ungeschickter, der Zeigefinger wird häufig 2 cm vor der Nase gehalten und erst dann dieselbe berührt. Die grobe Kraft ist gut. An den Extremitäten besteht eine starke Hypotonie der unteren Gliedmaßenmuskulatur, die oben nicht so stark ausgeprägt ist, eine deutliche Lageempfindungsstörung ist nicht nachzuweisen. Patellar- und Achillesreflexe sind seitengleich und nicht wesentlich gesteigert. Babinski, Rossolimo, Mendel-Bechterew sind negativ, desgleichen Bauchdecken- und Kremasterreflex. Bei der übrigen neurologischen Untersuchung werden zwar links deutliche Gewichtsdifferenzen nicht genau angegeben, doch werden sonst alle Handlungen geschickt ausgeführt. Die körperliche Untersuchung ergibt keine weiteren Besonderheiten.

Die eingehende Augenuntersuchung zeigt eine beiderseitige Stauungspapille, die links allmählich in Atrophie übergeht; das Gesichtsfeld erweist sich rechts nach innen unten als stark eingeschränkt, ausgehend vom blinden Fleck, links besteht zentrales Skotom; keine Hemianopsie. Zur weiteren differentialdiagnostischen Klärung wird in der chirurgischen Universitätsklinik (Prof. Dr. Goetze) zunächst eine Arteriographie vorgenommen, die leider eine dissoziierende Halsphlegmone mit Herabsteigen bis in Clavikulahöhe im Gefolge hat, erst nach acht Tagen kann an eine Ventrikulographie gedacht werden. Die Punktion des Ventrikels gelingt sofort; es sprudelt sehr reichlich Liquor heraus, so daß im ganzen 130 ccm entfernt werden können. Die Entlastung macht sich in der viel geringeren kapillären Blutung aus dem

Knochen bemerkbar. Nach Einspritzung von zirka 60 ccm Luft ergibt die Röntgenaufnahme eine gewaltige Erweiterung beider Ventrikel, sodaß ein den Aquaedukt verlegender Tumor angenommen wird, der operativ entfernt werden soll. Die bei der angeschlossenen Operation vorgenommene Cysternenpunktion fördert wieder reichlich Liquor zutage; nach Aufschneiden der Dura über den Kleinhirnhemisphären quillt besonders die linke sofort stark hervor und zeigt nach Eröffnung durch Querschnitt in der Tiefe einen unregelmäßigen, weißlichen Tumor, der offenbar noch tiefer reicht, sich nicht abgrenzen läßt und von sehr weicher Konsistenz ist. Eine ausgedehntere Resektion erscheint deshalb nicht angezeigt, nur eine kleine Scheibe wird entfernt. — Der Kranke hatte bei der Eröffnung Entlastungssymptome in Form von Erbrechen, ist am Schluß ziemlich ohne Bewußtsein, kommt am nächsten Tag unter schwerer Benommenheit zum Exitus.

Die Sektion ergibt an den Organen starke trübe Schwellung der Leber, geringe trübe Schwellung und Verfettung der Nieren, sowie septische Milz und petechiale Blutungen der Pleura und des Endocards. Diffuses Lungenoedem. Dilatation des linken Ventrikels.

Bei Herausnahme des Gehirns zeigt sich hochgradige Hirnschwellung; die beiden Hemisphären sind über beiden hinteren Polen blutig imbibiert und teilweise zerstört. Auf Frontalschnitten durch das Gehirn zeigt sich ein schwerer Hydrocephalus, auf dem Ependym des ersten und zweiten Ventrikels sowohl rechts wie links kleine graurötliche Herdchen von Stecknadelkopf- bis Linsengröße. Das Tuber cinereum ist weit nach unten vorgebuchtet und sitzt der intakten Hypophyse auf. In diesem Trichter liegen grauweißliche Massen, teilweise von Blut durchsetzt, die der Wand des Ventrikels anhaften. Auch auf dem Ependym der beiden Unterhörner sind feine graurote Knötchen zu sehen, desgleichen im Ependym der beiden Hinterhörner. Gleichermaßen liegt im Recessus pinealis ein etwa erbsengroßer, graurötlicher Tumor, der die gleiche Beschaffenheit wie die Ependymknötchen zeigt. Der vierte Ventrikel ist von derben, blutdurchsetzten Tumormassen ausgefüllt, die vorwiegend von den linken Kleinhirnmarkpartien auszugehen scheinen, sich aber auch auf das rechte Kleinhirnmark erstreckten. — Auf Horizontalschnitten erweisen sich die ganzen Markpartien bis zum Nucleus dendatus, der vor allem links teilweise zerstört ist, als mit Tumormassen angefüllt. Auch im Mark des Flocculus der linken Seite und teilweise in seine Rinde übergehend sieht man Tumorgewebe. Der Aquaedukt ist bis auf Erbsengröße erweitert und von reichlich mit Blut untermischten Tumorpartikeln angefüllt.

Bei der histologischen Untersuchung zeigten sich alle Charakteristica des Medulloblastoms, nämlich kleine chromatinreiche Kerne mit wenig Protoplasma. Von der gleichen Bauart waren die Metastasen im dritten Ventrikel.

Fall 3.

26jährige Kranke, deren jetziger Zustand von den Angehörigen als Folge eines vor etwa einem Vierteljahr erlittenen Motorradunfalls angesprochen wird. So sei vierzehn Tage nach dem Unfall erstmalig ein „Ohnmachtsanfall" aufgetreten, dem nach vierzehn Tagen ein zweiter folgte; dabei fiel die Kranke der Mutter beim Handarbeiten plötzlich in die Arme und zwar war der Kopf dabei nach rechts gedreht. Gleich nach dem Anfall habe sie für kurze Zeit die Sprache verloren, aber alles verstanden. Ein dritter Anfall ereignete sich kurze Zeit später im Bett, wobei Patientin nicht ganz zehn Minuten bewußtlos gewesen sei. Der Kopf war wieder nach rechts gedreht und konnte während des Anfalls nicht bewegt werden; beide Arme waren geradeaus gestreckt. In letzter Zeit unregelmäßige, seit den Anfällen deutlich schwächere Periode.

Der Allgemeinbefund ergibt keine Besonderheiten. Neurologisch ist Geruch und Geschmack gut, die Pupillenreaktionen auf Licht und Convergenz prompt, der Cornealreflex rechts etwas herabgesetzt, die Augenbewegungen frei. Es besteht kein Nystagmus, der Augenhintergrund ist o. B. Die Nervenaustrittspunkte sind frei, die Sensibilität im Trigeminusbereich in Ordnung; im Fazialisbereich jedoch fällt gewisse Lidschlußschwäche rechts auf, der Mundwinkel wird ferner nach links verzogen, es besteht Fazialisparese rechts. Zunge weicht etwas nach rechts ab, Gaumensegel-Zäpfchen ist etwas nach links verzogen. — Bei der Extremitätenuntersuchung zeigt sich die grobe Kraft rechtsseitig deutlich herabgesetzt, der Nasenzeigefingerversuch ist links prompt, rechts vielleicht etwas unsicher, die Diadochokinese ist links gut, rechts nicht zu prüfen. Die Kranke findet außerdem z. B. den rechten Daumen nicht heraus und kann auch den Ringfinger nicht zeigen; sie merkt diese Unfähigkeit und ist darüber offensichtlich verstört. An den Beinen besteht rechts deutlicher spastischer Rigor, während links alles normal ist: Patellarsehnenreflexe: rechts + +, links etwas lebhaft, Achillessehnenreflex: rechts ++, links gesteigert. Patellar- und Achillesklonus rechts stark positiv, links erschöpft er sich bald; pathologische Reflexe lassen sich rechts wie links nicht auslösen. Am Gang fällt auf, daß das linke Bein nachgeschleift und der rechte Arm weniger mitbewegt wird, die Lageempfindung ist zwar in Ordnung, doch besteht eine leichte Raumsinnsstörung; so fällt es der Patientin sichtlich schwer, mit der linken Hand bezeichnete Stellen an der rechten Körperseite sofort zu berühren. Die Bauchdeckenreflexe sind rechts oben und unten dreifach, links oben und unten zweifach positiv. Das Verständnis alles Gelesenen sowie die daraus resultierenden Handlungen sind normal. Sehr absonderlich ist die Sprache; man hat zwar den Eindruck, als ob Patientin alles verstände, was man zu ihr spricht, doch besteht eine deutliche artikulatorische Störung: „M" kann z. B. nicht ausgesprochen werden, auch die Zischlaute sind sehr er-

schwert. Sie hat das Gefühl, daß ihr die Sprachwerkzeuge nicht richtig gehorchen und ihr die Worte nicht einfallen, doch verbindet sie die richtigen Begriffe damit und kann auch kompliziertere Handlungen ausführen. Wirft man ihr einen Gegenstand zu, so fängt sie ihn ungeschickt auf und gibt zum Ausdruck, daß sie in der rechten Hand keinen richtigen Halt hätte. Bei allen Handlungen wird die linke Hand fast ausschließlich bevorzugt.

Im Verlauf der Erkrankung nahm die Parese der ganzen rechten Seite auffallend zu; es stellten sich starke Kopfschmerzen ein, die *Ausbildung einer linksseitigen Stauungspapille* ging damit einher. Es wurde mit 15 ccm Luft eine *Ventrikulographie* vorgenommen, die in fronto-occipitaler Richtung das rechte Vorderhorn nach außen und unten verlagert, in umgekehrter Richtung das rechte Hinterhorn erweitert zeigte; links war keine Luftfüllung zu erzielen. Die seitliche Durchleuchtung ergibt eine Erweiterung des rechten Hinterhorns, während das rechte Vorderhorn nicht so gut darstellbar ist.

Der klinisch als *Glioblastoma multiforme* diagnostizierte Tumor des linken Parietalhirns soll *operativ* angegangen werden. Nach großer osteoplatischer Trepanation wird ohne wesentliche Blutung die Dura freigelegt, die gespannt ist, jedoch nicht pulsiert und nach Eröffnung intakte Hirnwindungen zeigt. Eine Punktion ergibt im vorderen Drittel des Zentroparietalgehirns gummiartige Konsistenz in ungefähr 2 cm Tiefe, die sich nach von gegen das Frontalmark und etwas nach medial verfolgen läßt. In 2 cm Tiefe wird ein Querschnitt gelegt, der eine zähe, fast nicht schneidbare, bräunliche Tumormasse trifft. Entfernung eines etwa hühnereigroßen Bezirks, der auf Schnitten viele Kernteilungen und Riesenzellen aufweist und die klinische Diagnose bestätigt. Die Operation muß wegen stärkerer Blutung und folgendem Absinken des Blutdrucks auf 80 abgebrochen werden; trotz Kochsalzinfusion und Bluttransfusion kommt die zunächst noch ansprechbare Patientin ad exitum.

Die *Allgemeinsektion* förderte insofern eine Merkwürdigkeit zutage, als sich in der Magenschleimhaut hämorrhagische Erosionen fanden, ohne daß zu Lebzeiten über Magenbeschwerden geklagt worden war oder irgendwelche Erscheinungen auf eine Beteiligung von seiten des Magens hingewiesen hatten.*)

---

*) In seiner Arbeit „Über Blutbrechen bei organischen Nervenkrankheiten" schildert G. *Bodechtel* [50] diese merkwürdigen Zusammenhänge eingehend. Die nachfolgenden Fälle 4, 5, 6 zeigen in der Anamnese bezw. im Obduktionsbefund ähnliche Verhältnisse, die vorliegenden Fälle 3, 4, 5 und 6 entsprechen den Fällen 1, 2, 6 und 8 in Bodechtel's erwähnter Arbeit.

Makroskopische Aufnahmen der Hirnoberfläche zeigen eine Verbreiterung der ersten und zweiten Frontalwindungen; bei der Palpation erwiesen sich diese konsistenter als die übrigen normalen Hirnwindungen.

Die Gehirnsektion ergibt allgemein: Zustand nach Operation im Bereich der linken Zentralregion. Dort befindet sich ein kraterförmiger Substanzdefekt von zirka 5 = Markstückgröße und zwar oberhalb der Fossa Sylvii im Fuß der Zentralwindungen, diese selbst sind unförmig verbreitert. Das Gewebe ist auf Einschnitten etwas anders gefärbt, dabei stärker durchblutet und von derb-elastischer Konsistenz. Dieser tumorartige Prozeß greift von der ersten Zentralwindung auf die Mantelkante über, erstreckt sich ziemlich in die Tiefe, hat das Zentrum semiovale durchwachsen und zwar unter teilweiser Umgehung der Balkenstrahlung.. Der Tumor ist ferner in den linken Seitenventrikel eingebrochen, hat auf dem Ependym desselben kleine Metastasen gesetzt und hat zu einer subependymären Ausbreitung mit teilweiser Verlegung des Lumens des Seitenhorns geführt.

Auch histologisch handelt es sich um ein ausgesprochenes Glioblastoma multiforme.

Fall 4.

(Aus äußeren Gründen ist die Wiedergabe der Krankengeschichte nur in gedrängter Fassung möglich.)

Ein 45jähriger Lehrer bemerkte anfangs nur eine Erschwerung der Wortfindung, besonders für Fremdwörter, ein Zustand, der sich langsam verschlechterte, bis sich Kopfschmerzen und leichtere Störungen in der rechten Hand, besonders beim Schreiben an der Tafel bemerkbar machten. Die Diagnose lautete auf Grund der Wortfindungsstörungen, leichter astereognostischer Störungen rechts, geringfügiger Pyramidenbahnerscheinungen rechts, sowie einer starken Stauungspapille und der Kopfschmerzen auf einen Tumor in der linken Temporoparietalgegend. Ueber dieser Gegend wurde trepaniert, doch fand sich außer einer starken Schwellung nichts Besonderes, lediglich in der Tiefe des Temporalpols gegen den Stamm zu glaubt man eine Konsistenzvermehrung feststellen zu können. Drei Wochen nach dem Eingriff kam der Kranke unter zunehmender Bewußtseinsstörung an Atemlähmung ad exitum.

Die Allgemeinsektion ergab auch hier hämorrhagische Erosionen in der Magenschleimhaut, ohne daß die Vorgeschichte dafür einen Anhaltspunkt ergeben hätte.

Die Gehirnsektion förderte einen sehr gefäßreichen ungefähr kleinkinderfaustgroßen Tumor zutage, der von der linken medialen Seite des Schläfenpols ausgehend über den Nucleus amygdale in die linken Stammganglien eingebrochen war. Das ausgesprochene polymorphe

Gliom hatte diffus die Meningen durchsetzt und auf dem Liquorweg entlang der Basis besonders in der Cysterna ponto-medullaris, außerdem aber auch am Ependym in der Medulla oblongata und im Aquaedukt metastasiert und war von dort aus in die Vierhügelplatte eingebrochen.

Histologisch erwies sich große Aehnlichkeit mit einem Medulloblastom, ohne daß die Einreihung in Cushing's Schema zwanglos zu vollziehen wäre.

Fall 5.

Ein 35jähriger Kaufmann wird wegen einer akuten Magenblutung in die Klinik aufgenommen. Er war am Tage der Aufnahme plötzlich mit Schwindel und Uebelsein erkrankt und hatte kurz darauf größere Mengen dunkelroten Blutes, in den folgenden Stunden häufiger braune, kaffeesatzartige Massen erbrochen. Angeblich hat er früher nie Magenbeschwerden gehabt, er vertrug alles; doch hatten sich seine früheren Kopfschmerzen seit acht Tagen wesentlich verstärkt. Er sei seit Kriegsende wegen „Anfällen" in Behandlung, war auch schon vorübergehend in Anstalten aufgenommen gewesen; er führte den Zustand auf eine Verschüttung im Felde zurück (1918), die damals zu kurz andauernden Gang- und Sprachstörungen Anlaß gegeben hatte; doch hätten diese nicht einmal Lazarettaufnahme nötig gemacht. Nach dem Kriege fielen seinen Angehörigen Augenblicke kurzdauernder Geistesabwesenheit auf, die dem Patienten selbst unbewußt blieben; er bekam deshalb dauernd Luminal. Die Anfälle bestanden jedoch nicht aus Krämpfen, die die Diagnose der Epilepsie gerechtfertigt hätten; er beging vielmehr widersinnige Handlungen und die Zustände seien in den letzten Jahren, etwa seit 1922 immer häufiger geworden; zuletzt seien sie fast jeden dritten oder vierten Tag aufgetreten. Außerdem bemerkte er seit einem Jahr leichte Sehstörungen und Kopfschmerzen besonders im Bereich des Stirnhirns, die bisweilen so stark seien, daß er das Gefühl habe, als treibe es ihm die Augen heraus.

Neurologisch war außer einer starken Druckempfindlichkeit der Supra- und Infraorbitalnerven, einer Herabsetzung des rechten Cornealreflexes und einer leichten, linksseitigen Abduzensparese nichts bemerkenswert. — Es trat im Verlauf der Erkrankung kein weiteres Blutbrechen mehr auf, die anamnestisch geschilderten Anfälle konnten jedoch öfters beobachtet werden. Auffallend war dabei die Unruhe; der Patient wälzte sich hin und her, bekam in beiden Gesichtshälften leichte Zuckungen mit Speichelfluß, fletschte die Zähne und rieb sich dauernd mit beiden Händen die Augen. Die Pupillen waren dabei weit und lichtstarr. Die Anfälle waren nicht gleich stark; bisweilen zeigten sich jedoch auch klonische Krämpfe in Armen und Beinen mit Opisthotonus, die manchmal bis zu zehn Minuten dauerten. Ophthalmologisch ließ sich eine

Stauungspapille von 3 — 5 Dioptrien und eine unvollständige linksseitige homonyme Hemianopsie für Farben (Prof. Fleischer, Universitäts-Augenklinik) nachweisen. Die klinische Diagnose, die durch Arteriographie bestätigt wurde, lautete auf einen rechtsseitigen Temporallappentumor.

Dem Kranken wurde die Operation vorgeschlagen, die er zunächst ablehnte. Als er sich nach zwei Monaten doch dazu entschloß, hatte sich sein Zustand inzwischen so verschlechtert, daß er am Tage der angesetzten Operation an einer Atemlähmung starb.

Die Allgemeinsektion ergab weder am Magen noch im Duodenum etwas Krankhaftes, so daß das anamnestisch erhobene Erbrechen auch in diesem Fall wohl als zentral bedingt aufzufassen ist.

Die Gehirnsektion bestätigte die Diagnose eines rechtsseitigen Temporallappentumors, der aber schon weit in die Stammganglien hineinreichte, viele Cysten und Blutungen aufwies und zu eigenartigen kleinen hirsekorn- bis erbsengroßen bläschenartigen Metastasen am Ependym sämtlicher Ventrikel geführt hatte. Besonders ausgeprägt fanden sich solche in der Rautengrube.

Histologisch handelte es sich um einen sehr zellreichen Tumor, der viel Aehnlichkeit mit einem Medulloblastom besaß, aber angesichts der langen Vorgeschichte doch als andersartiges Gliom, das in letzterer Zeit erst maligne entartet war, aufzufassen wäre. Die Metastasen, die in der Rautengrube schon makroskopisch sichtbar waren, setzten sich aus kleinen chromatinarmen Zellen zusammen, die ein dichtes Lager bildeten, von der Ventrikelrinne aus gegen das Längsbündel vorgedrungen waren und die hier gelegenen kleinen Nervenzellen des Bodengraus größtenteils zerstört hatten.

Fall 6.

30jährige Patientin, deren Vorgeschichte nichts Bemerkenswertes zeigt, hatte zehn Wochen vor der Klinikaufnahme zum zweiten Male entbunden. Sie hatte bereits während der Gravidität öfters Ohrensausen rechts beobachtet; vier Wochen nach der Entbindung setzten heftige Hinterkopfschmerzen ein, die zum Nacken ausstrahlten, anfallweise auftraten und mit Erbrechen einhergingen. In der rechten Gesichtshälfte setzte ein eigenartiges „fremdes" Gefühl ein, das genau bis in die Mittellinie reichte und sich besonders beim Nasenputzen und Haarkämmen bemerkbar machte.

Neurologisch ergab sich eine analgetische hypaesthetische Zone im Bereich des oberen Trigeminus rechts, auch fehlte der rechte Cornealreflex. Beiderseits war eine Stauungspapille zwischen sechs und acht Dioptrien vorhanden; ferner fiel eine leichte Unsicherheit beim Gehen auf, wie eine Sinkungstendenz des rechten Armes und Ab-

weichen desselben nach rechts mit leichter rechtsseitiger Hypodiadocho-kinese. Die Labyrinthprüfung ergab eine beiderseitige Ueberregbarkeit. Nach Ausschluß einer gynäkologischen Komplikation in Richtung eines metastasierenden Chorionepithelioms lautete die Diagnose auf einen Tumor in der hinteren Schädelgrube, vielleicht auch am Trigeminusaustritt. Nach Entlastung der Seitenventrikel, die starken Hydrocephalus internus gezeigt hatte, wurde eine suboccipitale Entlastungstrepanation vorgenommen, die zwar für Kleinhirntumor keinen Anhaltspunkt ergab, doch gegen die Vierhügelplatte zu eine Resistenz fühlen ließ. Nach gut vertragener Nachbestrahlung setzte zirka acht Wochen nach dem Eingriff wieder starkes, kaffeesatzartiges Erbrechen ein, ohne daß Klagen über Magenbeschwerden vorgebracht wurden; doch verschlechterte sich der Zustand immer mehr. Es kam zu eigenartiger Interesselosigkeit, kurzen epileptiformen Anfällen und schließlich Blicklähmung nach oben, so daß ungefähr ein Dreivierteljahr nach der Feststellung des Tumors der Tod an Atemlähmung eintrat.

Die Gehirnsektion ergab einen großen cystischen Tumor im rechten Schläfenlappen, der um die Hirnschenkel nach oben bis zum Vierhügeldach reichte und die Gegend der Epiphyse einnahm. Als Ausdruck eines starken Hydrocephalus internus zeigte sich eine ausgesprochene Vorwölbung des Infundibulums. Das vordere Vierhügelpaar war von den Tumormassen durchsetzt, die so die ganze Haube zerstört hatten. Vom Schläfenlappen aus hatten sie das rechte Unterhorn invadiert und massenhafte Metastasen in den Ventrikelräumen gesetzt, wobei sie das Foramen Monroi teilweise verlegt und die hintere Hälfte des dritten Ventrikels vollkommen ausgefüllt hatten. Auch in der Rautengrube lag eine über linsengroße Metastase. Der Aquedukt war vollkommen aufgeteilt und nur noch als sternförmiges Lumen von Ependymresten erkennbar. In der Rautengrube zeigte sich eine Infiltration von kleinen Tumorzellen in der Ventrikelrinne entlang der Raphe nach unten wachsend. Eine Einreihung in das allgemeine Schema von Cushing und Bailey ließ sich schwer bewerkstelligen.

Histologisch handelt es sich um einen sehr polymorphen Tumor, teils mit Spindelzellen, teils mit kleinen protoplasmaarmen Zellen, die bald Quirle bildeten, bald Pseudorosetten oder Pseudoadenom-Komplexe.

*

Eine epikritische Betrachtung der behandelten sechs Fälle zeigt erneut, daß das Medulloblastom die weitaus größte Zahl der metastasenbildenden Gliome bestreitet; außer den Fällen 1 und 2, die sicher als Medulloblastome erkannt sind, haben auch die Fälle 4 und 6 größere Aehnlichkeit mit solchen, als mit anderen Tumoren der Cushing'-

schen Reihe, wenn auch keine zwanglose Einreihung vollzogen werden kann. Der Fall 5 widerspricht nur in seiner sich über lange Jahre erstreckenden Vorgeschichte dem gewöhnlichen Bild eines Medulloblastoms; mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich dabei um einen ursprünglich gutartigen, erst später durch irgend einen Umstand maligne entarteten Tumor, ohne daß der Beginn der Malignität oder der Zeitpunkt der Metastasenaussaat klinisch in Erscheinung getreten wäre. Die Frage nach der Ursache dieser späteren Bösartigkeit streift natürlich viel zu sehr den großen Fragenkomplexe der Ursachen des Geschwulstwachstums überhaupt, als daß an dieser Stelle darüber auch nur eine Vermutung zu äußern wäre.

Der Fall 3, dessen Diagnose sowohl klinisch, wie pathologisch-histologisch sichersteht, zeigt Metastasen bei einem Glioblastoma multiforme, das zwar als bösartig charakterisiert ist, angeblich jedoch nicht metastasieren soll. Freilich wird seine Lokalisation in den Großhirnhemisphären im allgemeinen die Erreichung des Liquorweges verhindern; kommt der Tumor aber in seinem infiltrierenden Wachstum mit der Cerebrospinalflüssigkeit in Berührung, so sind Metastasen bei den ungeheueren Energien dieser Geschwulst sicher zu erwarten, vorausgesetzt, daß das ungeheuer schnelle Fortschreiten des Prozesses eine Metastasenausbreitung rein zeitlich zuläßt.

Allerdings ist die Vorgeschichte bei allen Fällen, außer dem 5., äußerst kurz. Ein Zeitraum von vier Wochen bis drei Monaten widerlegt die alte Ansicht von der Gutartigkeit der Gliome; trotz Entlastung durch Punktionen, trotz operativen Eingriffs in vier Fällen ließ sich der foudroyante Verlauf nicht aufhalten. Wie zu erwarten, gibt in keinem Fall die Krankengeschichte irgend einen Anhalt, zu welchem Zeitpunkt die Metastasenaussaat stattgefunden hat; es kann wohl auch schwer entschieden werden, ob nicht sogar der oft bestehende, immer sehr starke Hirndruck bei einer plötzlichen Entlastung Druckschwankungen erzeugt, die rein mechanisch einen Abfall von Zellen bedingen. In allen sechs Fällen jedenfalls bestand ausgesprochener Hydrocephalus, oft Stauungspapille, so daß die Vermutung nahe liegt, daß der gesteigerte Druck nicht nur dem infiltrierenden Wachstum förderlich sein könnte, sondern vielleicht auch die metastatische Aussaat begünstigt. Dabei ist selbstverständlich, daß es sich nur um eine „Begünstigung" der Metastasenausbreitung durch den Hirndruck handeln kann; ob Tumoren sich durch Metastasen ausbreiten oder nicht, wird letzten Endes immer von der „Vitalität" der charakteristischen Zellen abhängen. —

In keinem der Fälle sind die Metastasen klinisch in Erscheinung getreten. Sie stellen somit einen reinen Sektionsbefund dar, der z. B. im Fall 1, sogar erst nach eingehender mikroskopischer Untersuchung erhoben werden konnte. Auch in den übrigen Fällen erreichten die Metastasen

höchstens die Größe eines Hirsekorns oder die einer Erbse, oft waren sie nur stecknadelkopfgroß; der schnelle Verlauf verhinderte natürlich eine Ausbildung größerer Neubildungen, die bei der Malignität der geschilderten Tumoren bestimmt zu erwarten gewesen wäre.

Der Sitz der Metastasen war überwiegend das Ependym der Ventrikel; daß die Gefahr einer weiteren Ausbreitung entlang dem Liquorweg bis ins Rückenmark in jedem Fall bestanden hatte, ist offensichtlich. Auffallend ist, daß Stellen des Liquorweges, die dessen Durchmischungsströmung in geringerem Maße ausgesetzt sind, wie Rautengrube oder Recessus pinealis und Infundibulum offenbar eine Metastasenansiedlung begünstigen; rein mechanische Verhältnisse mögen in Form eines Absinkens der losgelösten Zellen der Schwerkraft nach dafür verantwortlich sein. Bodechtel spricht sogar in einem Vergleich mit dem „Schlammfang des hinteren Scheidengewölbes" von einem solchen des Infundibulums. — In mehreren Fällen ist das Ependym vollkommen zerstört und hat metastatischen Tumormassen Platz gemacht; es ist denkbar, daß auch hier der Hydrocephalus im Sinne einer „Sprengung" der Implantation den Weg bereitet hat, obwohl der Wachstumsenergie der Medulloblastome und Glioblastome ja wohl kein Weg verschlossen sein dürfte.

Zusammenfassung.

Auf Grund eigener Beobachtungen von sechs Fällen der Erlanger medizinischen Universitätsklinik und Ueberprüfung der zugänglichen Literatur erwies sich erneut, daß die in Bailey und Cushing's Einteilung Medulloblastome genannten Tumoren der Stützsubstanz des Gehirns in der Gruppe der metastasenbildenden Gliome den Hauptanteil ausmachen. Zweifellos können auch histologisch anders aufgebaute Gliome diesen Ausbreitungsweg beschreiten, so insbesondere das als maligne bekannte Glioblastoma multiforme, wenn es in seinem infiltrierenden Wachstum mit dem Liquorweg in Berührung kommt. Dieser Weg ist für die Verschleppung der vom Tumor abgefallenen oder durch Hydrocephalus abgesprengten Zellen vorgezeichnet; einzelne Zellen oder Zellverbände siedeln sich vor allem auf der Auskleidung der Hirnkammern, des Aquaeduktus Sylvii oder der Medulla oblongata an, wobei der begleitende Hydrocephalus in Form einer Schädigung des Ependyms eine Bedingung darstellen dürfte. Die Metastasen erreichen bei dem foudroyanten Fortschreiten dieser Tumoren oft nur geringe Größe und sind manchmal nur mikroskopisch zu erkennen; es ist nicht verwunderlich, daß sie oft klinisch nicht in Erscheinung treten. Die Operation hat in der

meisten Fällen nur palliativen Wert im Sinne einer Entlastung des gesteigerten Hirndrucks; dabei ist die Vermutung, daß durch die plötzliche Entlastung eine Absprengung von Tumorzellen erfolgen kann, nicht von der Hand zu weisen. Inwieweit allerdings eine prophylaktische Bestrahlung des Rückenmarks die Metastasenansiedlung verhindern bzw. die malignen Zellen abtöten kann, konnte aus eigener Anschauung nicht beurteilt werden.

Der Satz: „Gliome breiten sich durch infiltrierendes Wachstum *und* durch Metastasen aus", kann unter Beschränkung auf das *Medulloblastom*, *Glioblastoma multiforme* und eine gewisse Form medulloblastomähnlicher, polymorpher, zunächst noch nicht klassifizierbarer Tumoren mit ungleich längerer Krankengeschichte bestätigt werden. Die Gliome sind außerdem auch in Anbetracht des Umstandes, daß sie nach jahrelangem gutartigen Verlauf aus unbekannten Gründen maligne entarten und metastasieren können, allgemein als *bösartige* Tumoren anzusprechen. Sie lediglich auf Grund ihres gemeinsamen Ausgehens von der Stützsubstanz des Gehirns als pathologische Einheit zu führen, ist *nicht* angängig; sie weisen als mehr oder weniger gutartige, metastasierende oder nicht metastasierende Tumoren grundsätzliche Unterschiede auf, die gesondertes, — und darüber hinaus — individuelles therapeutisches Handeln bedingen.

Literaturnachweis.

23) Alpers, Am. Journ. of. Psych., Bd. 4, Nr. 3, S. 509–519, 1925.

48) Bailey, J. Path. 6, 125–136, 1930.

39) Bailey, Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 61, S. 436; Intern neur. Kongreß, Bern, 1931.

1) Bailey u. Cushing, die Gewebsverschiedenheit der Hirngliome, 193

28) Becher, Münchener med. Wochenschrift, Nr. 27, 1921.

7) Berblinger, Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., 95, 1925.

11) Bielschowsky u. Unger, Arch. f. klin. Chir., 81, Teil 1.

15) Bilello u. Montanini, Tumori 17, Nr. 4, 1931.

50) Bodechtel, Dtsch. Arch. Klin. med., Bd. 177, Heft 3, 1935.

43) Borrmann, Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 33, S. 57 Bericht v. d. Tgg. d. D. Path. Ges. in Göttingen, 16.–18. IV. 192

3) Borst, Geschwulstlehre, 1902.

18) Cairns u. Russell, Brain 54, 379–420, 1931.

30) Cushing, Akta pathol. skand. 1930, 7.

38) Cushing, Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 60, S. 601.

51) Cushing, Intrakranielle Tumoren, Berlin, J. Springer, 1935.

46) Danisch u. Nedelmann, Virchow's Archiv, 268, S. 511.

22) Emanuel, Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 45, S. 287; o Protokoll; Sitzg. v. 28. VI. 1926.

34) Fischer, Zeitschr. f. Heilkunde, 22, 1901.

21) Fischer, O., Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 76, H. 1/2, 1922.

20) Ford u. Firor, March 1924, XXXV. 65. Bull. of the John Hopk. Hos

2) Forster, in Lehrbuch v. Kraus u. Brugsch, Diagnostik innerer Krank Bd. 10, Teil 1.

49) Fremont-Smith, Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 61, S. 44 Intern. neur. Kongreß, Bern, 1931.

44) Globus, J. Neur., 134, 325–360, 1931.

5) Goldstein-Kohn, Diagnostik der Hirngeschwülste, 1932.

14) Goriainowa u. Schabad, Z. Krebsforschung, 33, H. 6, 594, 19

10) Grund, Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde, Bd. 31, S. 906.

37) Hassin u. Bassoe, Arch. of. Neur. 21, 1087–1101, 1929.

35) Heilmann, Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Originalmittlg., Bd. S. 81.

) Hirsch u. Elliot, Amerik. Journ. of Path., Bd. 1, Nr. 6, S. 627–634.
2) Hosoi, Arch. of. Neur., 24, 311–323, 1930.
5) Kafka, Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 61, S. 447; Intern. neur. Kongreß, Bern, 1931.
5) Kono, Frankf. Ztschr. f. Pathol., 30, 1924.
9) Löwenberg, Virchow's Archiv, 230, S. 115.
6) Martin, Brain 54, S. 330–349, 1931.
3) Mees, Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., 9, 1912.
8) Nedelmann, Z. Neur. 115, 539–545, 1928, **cf. 46!**
7) Nishii, Frankf. Ztschr. f. Path., 40, H. 1.
4) Oppenheim, Lehrb. d. Nervenkh., Bd. 2, 1913.
2) Ostertag, Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde, 116, 154, 1930; 20. Jahresvers. Ges. d. Nervenärzte, Dresden, 1930.
9) Pette, Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde, 109, 3–6, 1929.
7) Pfeifer, Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 61, S. 439; Intern. neur. Kongreß, Bern, 1931.
0) Roussy u. Oberling, Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 61, S. 437; Intern. neur. Kongreß, Bern, 1931.
1) Russell u. Cairns, Journ. of. Path. and. bakt., 33, 1, 1930.
6) Schaltenbrand u. Putnam, Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde, 96, 1927.
7) Schaltenbrand u. Bailey, Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde, 102, 1927; Ges. D. Nervenärzte, 17. Jahresvers., Wien, 1927.
2) Schmincke, Frankf. Ztschr. f. Path., 1915.
3) Schuberth, Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde, Bd. 93, 1926.
5) Schusterowna, Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 56, S. 529.
4) Simons, Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 45, S. 287; Sitzg. d. Berl. Ges. f. Psych. u. Nervenkrankheiten v. 28. VI. 1926, off. Protokoll.
9) Walter, Münch. med. Wochenschrift, 42, 1921.
6) Wohlwill, Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., 128, 1930.

Lebenslauf.

Ich, Friedrich August Kindler, wurde am 13. Februar 1911 zu Nürnberg als Sohn des Versicherungsrates August Kindler geboren. Nach drei Jahren Volksschule verblieb ich neun Jahre im Humanistischen Gymnasium zu Nürnberg, welches ich nach Abschluß der Reifeprüfung verließ, um in München zunächst ein Semester an der Technischen Hochschule Kunstgeschichte zu hören. Im Wintersemester 1929/30 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München und begab mich nach vier Semestern an die Universität Erlangen, wo ich am Ende des fünften Fachsemesters die ärztliche Vorprüfung ablegte. Es folgte je ein klinisches Semester an den Universitäten Graz und München, bis ich nach den letzten vier Semestern an der Universität Würzburg das Studium mit der Staatsprüfung abschloß.

Zur Zeit beende ich mein praktisches Jahr am Allgemeinen städtischen Krankenhaus zu Nürnberg.